Die elektrotonische Spannungsausbreitung im Soma, Dendritenbaum und Axon von Nervenzellen

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Biologie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt
von

HARTWIG CAMERER
aus Tübingen

1980

Die elektrotonische Spannungsausbreitung im Soma, Dendritenbaum und Axon von Nervenzellen

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Biologie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt
von

HARTWIG CAMERER
aus Tübingen

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung 7. Juli 1980

Dekan Professor Dr. W. Seyffert

1. Berichterstatter Professor Dr. D. Varjú

2. Berichterstatter Professor Dr. K.-P. Hadeler

Gesamtherstellung: **aku** - Fotodruck GmbH, 8600 Bamberg

Inhalt

Seite

Zusammenfassung 1

1. Einleitung 3

1.1. Vorbemerkung 3

1.2. Die Fragestellung 6

2. Das Eigenwertproblem 13

2.1. Das Modell der Nervenzelle 13

2.2. Hinweise zur Notation 17

2.3. Die elektrische Energie auf dem Membrankondensator und die Herleitung der dynamischen Gleichungen 22

2.4. Der Separationsansatz und die Eigenwertgleichungen 30

2.5. Anwendung der Variationsrechnung auf das Eigenwertproblem 38

2.6. Das Anfangswertproblem 43

2.7. Die Lösung der inhomogenen Gleichung 44

2.7.1. Das Anfangswertproblem als ein Spezialfall 45

2.7.2. Die lokale Strominjektion 46

2.7.3. Die Greensche Funktion 47

2.7.4. Das Spannungs-Zeit-Integral 48

2.8. Eine stationäre stochastische Strominjektion 50

2.9. Eine Verallgemeinerung der bisher gewonnenen Ergebnisse 54

3. Die Eigenwerte und Eigenfunktionen 56

3.1. Transformation der Variablen und das Modell des äquivalenten Zylinders 59

3.1.1. Die Konstruktion eines äquivalenten Zylinders 62

3.1.2. Das Eigensystem eines äquivalenten Membranzylinders 69

Seite

3.2. Ein Algorithmus zur Berechnung der Eigenwerte und Eigenfunktionen für das Soma und den Dendritenbaum einer Nervenzelle 73

3.2.1. Einige Beispiele für die Ergebnisse numerischer Berechnungen 78

3.3. Die Störungstheorie 87

3.3.1. Zwei Beispiele zur Anwendung der Störungstheorie 95

3.4. Das Axon 101

4. Neurobiologische Anwendungen 103

4.1. Die Messung und ihre Auswertung 104

4.1.1. Der Idealfall 104

4.1.2. Die reale Messung 108

4.1.3. Die Auswertung realer Messungen 110

4.2. Die Zeitkonstante τ_0 121

4.3. Die gesamte Kapazität und Leitfähigkeit der Membran einer Nervenzelle 123

4.4. Der synaptische Strom und die Ladung der Neuronenmembran 125

4.5. Die Kapazität der Somamembran 133

4.6. Die Bestimmung der elektrischen Parameter von Nerven-und Muskelfasern 135

4.7. Der spezifische Widerstand des Zytoplasmas und die Greensche Funktion für eine Strominjektion ins Soma 138

4.8. Die Lokalisation von Synapsen 144

4.8.1. Das Spannungs-Zeit-Integral des postsynaptischen Potentials 145

Seite

4.8.2. Der Wert einer Eigenfunktion am Ort der Synapsen 146

4.8.3. Die Autokorrelationsfunktion des postsynaptischen Potentials 147

4.8.4. Zur Anwendung der drei Methoden 149

4.9. Eine Möglichkeit zur Abschätzung einer Ortsabhängigkeit der spezifischen Kapazität und der relativen Leitfähigkeit der Membran 150

4.9.1. Vorbemerkung 150

4.9.2. Die Anwendung der Störungstheorie 153

5. Diskussion 165

5.1. Das mathematische Modell einer Nervenzelle 165

5.1.1. Die Annahmen 165

5.1.2. Das Modell des äquivalenten Membranzylinders 166

5.1.3. Die Laplace- und Fouriertransformation 168

5.1.3.1. Die Messung mit Spannungs-Strom-Rückkoppelung 172

5.1.4. Die Unterteilung einer Nervenzelle in Kompartimente 180

5.1.5. Die Allgemeine Theorie 182

5.1.6. Die Vernachlässigung des Axons 185

5.2. Die Anwendung der Störungstheorie 191

5.3. Anwendungen der Theorie 192

5.3.1. Die Gewichtsfunktion 192

5.3.2. Der Membrankondensator und seine Ladung 197

5.3.3. Eine einzelne Synapse 201

Seite

5.3.4. Die Bestimmung der Kabelparameter 204

5.3.5. Eine uniforme zeitliche Änderung der Membranleitfähigkeit 204

5.3.6. Die Abschätzung von ortsabhängigen Größen 206

5.3.7. Einige Anmerkungen zur Bestimmung von Parametern der Nervenzelle 206

5.4. Weitere Anwendungsmöglichkeiten 209

Schlußwort 211

6. Anghang 212

6.1. Ein numerisches Verfahren zur Berechnung der Eigenwerte und Eigenfunktionen 212

6.2. Die Berechnung von speziellen Skalarprodukten 217

7. Literaturverzeichnis 220

Lebenslauf 225

Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit wird eine allgemeine theoretische Beschreibung der elektrotonischen Strom- und Spannungsausbreitung in Nervenzellen für den Bereich des unterschwelligen Membranpotentials formuliert. Ausgehend von energetischen Überlegungen werden zunächst die dynamischen Gleichungen des Membranpotentials hergeleitet. Die Untersuchung der homogenen Gleichungen führt zwanglos auf ein kanonisches Eigenwertproblem. Die Vollständigkeit des Systems der Eigenfunktionen und die Entwickelbarkeit der Membranspannung nach Eigenfunktionen sind durch mathematische Sätze sichergestellt. Die allgemeine Lösung des Anfangswertproblems und der inhomogenen Gleichungen kann als Entwicklung nach Eigenfunktionen angegeben werden. Auch der Einstrom stationärer stochastischer Ströme in die Nervenzelle wird behandelt. Ein Verfahren zur Berechnung der Eigenwerte und Eigenfunktionen für Nervenzellen mit uniformen Membraneigenschaften wird angegeben und für verschiedene Beispiele ausgeführt. Dabei zeigt es sich, daß für eine reale Nervenzelle, deren Dendritenbaum die Bedingungen nicht erfüllt "äquivalent" zu einem Membranzylinder zu sein, auch das Spektrum der Eigenwerte und das System der Eigenfunktionen sich weitgehend von dem eines "äquivalenten Zylinders" unterscheidet. Die Eigenwerte und Eigenfunktionen einer Nervenzelle mit nicht uniformen Membraneigenschaften lassen sich mit Hilfe der Störungstheorie näherungsweise aus den entsprechenden Eigenwerten und Eigenfunktionen für uniforme Membraneigenschaften berechnen.

Im zweiten Teil der Arbeit werden als Anwendung der theoretischen Überlegungen einige neue Verfahren zur Bestimmung von Parametern, welche die Nervenzelle und ihre Synapsen charakterisieren, dargestellt. Die gesamte Leitfähigkeit und Kapazität der Nervenzellmembran kann auf einfache Weise gemessen werden, wenn die Zeitkonstante der Membran uniform

ist. Die Ladung, welche an einer Synapse in das Neuron einströmt, kann aus dem gemessenen postsynaptischen Potential bestimmt werden. Falls zusätzlich die geometrischen Abmessungen der Nervenzelle aus histologischen Untersuchungen ermittelt werden, läßt sich die Lage dieser Synapse nach verschiedenen Methoden abschätzen. Ein Verfahren zur Bestimmung der elektrischen Parameter einer Muskelfaser oder eines Axons wird angegeben. Für Neurone, deren Membraneigenschaften nicht uniform sind, läßt sich die Ortsabhängigkeit der spezifischen Leitfähigkeit und Kapazität abschätzen.

1. Einleitung:

1.1. Vorbemerkung

In den letzten Jahrzehnten hat sich durch die intensive Erforschung des Nervensystems eine erhebliche Menge an Kenntnissen über die prinzipielle Funktionsweise der Nervenzellen (Neurone), ihrer Membranen und ihrer synaptischen Mechanismen angesammelt. Trotzdem ist für viele der im Gehirn ablaufenden Vorgänge weitgehend ungeklärt, wie Verbände von Nervenzellen durch ihre gegenseitige Beeinflussung diese Prozesse realisieren. Um die auf neuronaler Ebene ablaufenden Prozesse besser verstehen zu können, sind weitere Kenntnisse, insbesondere im Zusammenhang mit den folgenden beiden Komplexen von Fragen, erforderlich. Der eine Fragenkomplex bezieht sich darauf, welche verschiedenen Typen der an einem solchen Vorgang beteiligten Neurone miteinander verbunden sind, und wie die Verknüpfung im Netzwerk dieser Nervenzellen im Detail aussieht. Solche Fragen können mit Hilfe von neuroanatomischen, aber auch von elektrophysiologischen Methoden untersucht werden. Der andere Fragenkomplex bezieht sich auf die Verarbeitung der nervösen Signale durch die einzelnen Nervenzellen. Da sich diese Arbeit unter anderem mit speziellen Problemen der letzteren Fragestellung befaßt, werden hier zunächst einige der allgemein anerkannten Tatsachen skizziert.

Die geometrischen Abmessungen des Zellkörpers (Soma) und des Dendritenbaumes sind für verschiedene Typen von Nervenzellen sehr unterschiedlich und sind auch für Neurone eines Zelltyps erheblichen Schwankungen unterworfen. Die Oberfläche des Zellkörpers und der Dendriten ist, je nach Zelltyp, mit etwa 10^3 bis 10^4 Synapsen bedeckt [60]. Dies sind "Kontaktstellen" mit den Aufzweigungen von Nervenfasern (Axone) anderer Nervenzellen.

Die intrazelluläre Flüssigkeit der Nervenzellen (Cytoplasma) hat gegenüber dem extrazellulären Elektrolyten ein negatives elektrisches "Ruhepotential" von ca. 50 bis 80 mV. Wird diese negative Spannung an der Nervenmembran in positiver Richtung (Depolarisation) über eine gewisse "Schwelle" verändert, so entwickelt sich ein ca. 1 bis 3 msec andauernder, bis zu maximal ca. 30 mV positive Spannung erreichender Spannungsimpuls, das Aktionspotential, welches entlang der erregbaren Membran fortgeleitet wird. Erreicht ein Aktionspotential eine Synapse, so hat das im allgemeinen einen elektrischen Strom durch die Membran der nachgeschalteten Nervenzelle zur Folge. Bei den bei Wirbeltieren hauptsächlich auftretenden chemischen Synapsen geschieht dies folgendermaßen:
Im präsynaptischen "Bouton" ist eine Überträgersubstanz (Transmitter) in Vesikeln gespeichert. Beim Eintreffen eines Aktionspotentials wird der Inhalt einiger Vesikel in den engen synaptischen Spalt entleert und die Überträgersubstanz kann zu der subsynaptischen Membran der nachgeschalteten Nervenzelle diffundieren. Dort bewirkt sie eine Erhöhung der elektrischen

Leitfähigkeit für bestimmte Ionen. Bei erregenden Synapsen führt dies zu einem in die Nervenzelle fließenden elektrischen Strom. Bei hemmenden Synapsen resultiert im allgemeinen ein auswärts gerichteter Strom. Die Transmittersubstanz wird rasch chemisch inaktiviert, und die Leitfähigkeit der Membran geht auf den Ausgangswert zurück.

Die Schwelle einer Nervenzelle ist am niedrigsten am Initialsegment, dem Membranabschnitt, der den Übergang vom Zellkörper zur Nervenfaser bildet. Erzeugen die von den verschiedenen aktiven Synapsen herrührenden Ströme am Initialsegment dieser Zelle eine überschwellige Depolarisierung, so entsteht dort ein Aktionspotential, welches seinerseits fortgeleitet wird.

Das Einstechen einer Mikroelektrode (Mikrokapillare) in eine Nervenzelle gehört heute zu den Standardmethoden der Neurophysiologie. Die Elektrodenspitze befindet sich dann normalerweise im Zellkörper und man mißt die dort gegenüber dem Extrazellulärraum herrschende elektrische Spannung (Membranpotential). Über diese mit einem Elektrolyten gefüllte Mikrokapillare kann auch ein elektrischer Strom in den Zellkörper injiziert werden. Durch eine Brückenschaltung kann gleichzeitig die dabei entstehende Änderung der Spannung im Soma registriert werden. Um die hierbei auftretenden messtechnischen Probleme zu verringern, werden gelegentlich auch zwei separate Mikrokapillaren für die Strominjektion und Spannungsmessung verwendet.

Seit einiger Zeit ist es möglich, über die Mikroelektrode iontophoretisch Farbstoffe ins Innere einer Nervenzelle zu bringen und diese Zelle damit zu färben[28,30,59]. Nach der Beendigung eines Experimentes wird dann das entsprechende Gewebsstück histologisch aufgearbeitet. Die einzelnen Gewebeschnitte werden mit einem Mikroskop untersucht und die Geometrie der angefärbten Nervenzelle kann damit rekonstruiert werden. Es ist also möglich,an einer Nervenzelle elektrophysiologische Experimente durchzuführen und anschließend die Abmessungen des Zellkörpers und Dendritenbaumes zu bestimmen, welche auch in die elektrophysiologisch gewonnenen Daten eingehen.

In dieser Vorbemerkung wurden für den neurobiologisch nicht vorgebildeten Leser einige wesentliche Grundtatsachen skizziert, wobei in dieser Kürze selbstverständlich sämtliche Details und Schwierigkeiten weggelassen werden mußten. Eine genauere und ausführliche Darlegung der damit verbundenen Fragen findet sich z.B. in den Büchern [11,12,27,49,50] und der dort zitierten Literatur.

1.2. Die Fragestellung

Die Experimente,mit denen die Verarbeitung der nervösen Signale an einer Nervenzelle untersucht werden, kann man in drei Klassen einteilen [48]. Die erste Klasse von Experimenten betrifft die aktiven Eigenschaften der Membran

einer Nervenzelle, z.B. die Entstehung von Aktionspotentialen, ihre Fortleitung und die Umsetzung der Depolarisation einer Nervenzelle in eine Folge von Aktionspotentialen. Bei der theoretischen Untersuchung von Problemen, bei denen die aktiven Eigenschaften der Membran eine Rolle spielen, müssen die Gleichungen von Hodgkin und Huxley [21] für die ionalen Leitfähigkeiten der Membran beachtet werden. Solche Probleme werden in dieser Arbeit nicht behandelt. Eine zweite Klasse von Experimenten betrifft die Untersuchungen von postsynaptischen Potentialen, welche durch die Aktivität von erregenden und hemmenden Synapsen an der somatischen und dendritischen Membran verursacht werden. Das Ausmaß, in welchem die theoretischen Vorhersagen mit den Messungen übereinstimmen, trägt zum Verständnis der "integrativen Eigenschaften" von Nervenzellen bei. Bei einer dritten Sorte von Experimenten wird über eine Mikroelektrode unterschwelliger Strom ins Soma von Nervenzellen injiziert und die daraus resultierende Spannungsänderung gemessen. Die Analyse solcher Spannungstransienten dient der Bestimmung von Parametern, welche die elektrotonische Spannungsausbreitung in diesen Nervenzellen charakterisieren, was auch für die elektrotonische Ausbreitung der postsynaptischen Potentiale von Bedeutung ist.

Die Befunde von Experimenten der Klassen zwei und drei an verschiedenen Typen von Nervenzellen haben ergeben, daß,solange das Membranpotential unter der Schwelle bleibt, die Leitfähigkeit der Membran weitgehend unabhängig vom Membranpotential, d.h. passiv bleibt. Die Membran verhält sich in diesem Spannungsbereich also wie eine Parallelschaltung eines spannungs-

unabhängigen Leitwertes mit einer Kapazität. Die bisherigen theoretischen Untersuchungen der Nervenzellen, unter der Voraussetzung, daß die Membraneigenschaften unabhängig vom Membranpotential sind, befriedigen noch keineswegs. Es wurden zwar eine Reihe von Detailproblemen, häufig unter stark vereinfachenden Annahmen untersucht, (eine Übersicht über die bisherigen Bemühungen findet man in den Arbeiten [27,48,50]) jedoch fehlt eine übergreifende theoretische Behandlung. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit diesem Problemkreis. Eine Erweiterung und Verallgemeinerung der theoretischen Beschreibung von Neuronen trägt dabei nicht nur zu einem besseren Verständnis der bekannten experimentellen Befunde bei, sondern macht auch die Planung und Analyse neuer Experimente möglich.

Für ein uniformes Axon, dessen Membranpotential unter der Schwelle bleibt, ist die bisherige theoretische Beschreibung befriedigend. Sind der Radius r der Nervenfaser, die spezifische Kapazität c_m und die spezifische Leitfähigkeit g_m der Membran und der spezifische Widerstand des Axoplasmas R_a bekannt, dann lassen sich daraus leicht die Längskonstante λ, die Zeitkonstante der Membran τ_m und der Eingangswiderstand des Axons R_{in} als abgeleitete Größen berechnen. Die Kabelgleichung, eine lineare partielle Differentialgleichung, welche das Verhalten der Spannung des Axons in Abhängigkeit vom Ort und der Zeit beschreibt, kann z.B. für eine impulsförmige Strominjektion gelöst werden. Die abgeleiteten Größen kommen in dieser Lösung vor. Die allgemeine Lösung für eine beliebige Strominjektion kann nach dem Superpositionsprinzip als ein Faltungsintegral mit der speziellen Lösung dargestellt werden. Die theo-

retische Kenntnis spezieller Lösungen stellt umgekehrt die Grundlage für Messverfahren zur elektrophysiologischen Bestimmung der Größen λ, τ_m und R_{in} dar. Wird der geometrische Parameter r ebenfalls gemessen, dann lassen sich die elektrischen Parameter R_a, c_m und g_m, welche das Axoplasma und die Membran der Nervenfaser charakterisieren, daraus berechnen.

Bei der Nervenzelle ist die Situation wesentlich weniger befriedigend. Insbesondere die folgenden beiden Sachverhalte erschweren eine theoretische Behandlung:

1.) Neurone besitzen wegen ihrer vielfältigen dendritischen Verzweigungen eine komplizierte geometrische Struktur.
2.) Die Membraneigenschaften von Nervenzellen, insbesondere die spezifische Leitfähigkeit der Membran, sind möglicherweise nicht uniform.

Bei den bisherigen theoretischen Untersuchungen der Neurone blieb der zweite Punkt fast vollständig unberücksichtigt. Die Komplikationen durch die Verzweigungen der Dendriten wurden meist dadurch umgangen, daß die entsprechenden Berechnungen für fiktive Nervenzellen durchgeführt wurde, deren "Dendritenbaum" gewisse geometrische Bedingungen erfüllte. Diese Bedingungen, welche für reale Neurone nicht oder höchstens näherungsweise erfüllt sind, gewährleisten, daß die Spannungsverteilung entlang der "Dendriten" äquivalent zu der Spannungsverteilung an einem einzigen Membranzylinder ist [42]. Dieses Modell des sogenannten "äquivalenten Membranzylinders" ist für qualitative Überlegungen und grobe quantitative Abschätzungen von großem Nutzen, da für den äquivalenten Zylinder

Lösungen der Kabelgleichung explizit angegeben werden können. Trotzdem sollte nicht übersehen werden, daß bei einem quantitativen Vergleich gemessener und berechneter Größen bei der Berechnung die echten geometrischen Abmessungen des Dendritenbaumes des untersuchten Neurons verwendet werden müssen. Wie im vorigen Abschnitt bereits erwähnt wurde, können die benötigten geometrischen Parameter wie Länge und Durchmesser sämtlicher Dendritenabschnitte und die Fläche der Somamembran nach dem elektrophysiologischen Experiment durch histologische Untersuchungen ermittelt werden. Nur ganz wenige theoretische Untersuchungen berücksichtigten bisher die tatsächlichen geometrischen Abmessungen der Neurone. Dies sind: Die Berechnung des Eingangswiderstandes von Nervenzellen durch Rall [41] , welche von Barrett und Crill zu einer Berechnung der Eingangsimpedanz verallgemeinert wurde [2] und eine komplizierte Methode von Butz und Cowan [6] zur Berechnung von Laplace transformierten Spannungstransienten für Neurone mit uniformen Membraneigenschaften (siehe Diskussion).

Im zweiten Kapitel der vorliegenden Arbeit wird für die elektrotonische Spannungsausbreitung in einer Nervenzelle eine theoretische Beschreibung entwickelt, bei der die geometrischen Abmessungen der Nervenzelle berücksichtigt werden. Dabei zeigt sich, daß bei einer anfänglichen Abweichung des Membranpotentials vom Ruhepotential die Membranspannung an jeder Stelle der Nervenzelle in Form eines multiexponentiellen Spannungstransienten, d.h. als eine Linearkombination verschieden schnell abfallender Exponentialfunktionen, dem Ruhemembranpotential zustrebt. Die Zeitkonstanten der einzelnen

Exponentialfunktionen hängen dabei nur von Parametern ab, welche dieses Neuron charakterisieren, während die Vorfaktoren der einzelnen Exponentialfunktionen auch von dem Ort an der Nervenzelle, an dem die Membranspannung registriert wird, und von der Größe und Verteilung der am Anfang herrschenden Abweichung des Membranpotentials vom Ruhepotential abhängen. Mit Hilfe einer Mikroelektrode lassen sich solche multiexponentielle Spannungstransienten im Soma eines Neurons messen, z.B. postsynaptische Potentiale oder der Spannungsverlauf nach der Beendigung einer Strominjektion in den Zellkörper. Durch die Verwendung einer Spannungs-Strom-Rückkoppelung bei der Messung lassen sich die "Versuchsbedingungen" kontrolliert verändern, d.h. die jeweils gemessenen Spannungstransienten bzw. die Zeitkonstanten und Vorfaktoren ihrer exponentiellen Komponenten lassen sich auf systematische Weise ändern.

Die möglichen Anwendungen dieser Theorie auf verschiedene neurophysiologische Fragen werden im vierten Kapitel dargelegt. Man kann hierbei mehrere generelle Themen unterscheiden. Der erste Komplex von Fragen befaßt sich mit dem Membrankondensator und seiner Ladung. Ein Verfahren zur Messung der gesamten Kapazität und der gesamten Leitfähigkeit der Membran einer Nervenzelle wird geschildert. Es wird erklärt, wie aus einem gemessenen postsynaptischen Potential die an der Synapse in das Neuron eingeströmte Ladung ermittelt werden kann. Dies ist z.B. bei der Untersuchung von Problemen der synaptischen Übertragung von Interesse. Einige dieser Ergebnisse wurden

vorab als Kongressbericht publiziert [7].

Die Lokalisation von aktiven Synapsen stellt ein zweites Thema dar. Es werden drei verschiedene Methoden entwickelt, wie aus einem im Soma gemessenen postsynaptischen Potential auf die mögliche Lokalisation der aktivierten Synapse(n) geschlossen werden kann.

Einige andere Themen werden weniger ausführlich behandelt, wie die Bestimmung des spezifischen Widerstandes des Zytoplasmas oder eine Methode, um die Kabelparameter von Nerven- und Muskelfasern zu ermitteln. Es wird auch eine Möglichkeit angegeben, wie die Ortsabhängigkeit der "spezifischen" Kapazität und der "relativen Leitfähigkeit" der Membran grob abgeschätzt werden kann, wenn diese Größen nicht uniform für die gesamte Nervenzelle sind.

2. Das Eigenwertproblem

2.1. Das Modell der Nervenzelle

Die elektrische Stromdichte I_m durch ein Flächenstück der Membran wird durch das wohlbekannte Ersatzschaltbild von Bild 1 dargestellt [8,16,17,19,21]. Vom intrazellulären Zytoplasma mit dem Potential V stehen dem Strom durch die Membran vier parallel geschaltete Zweige zum extrazellulären Medium mit dem Potential V_e zur Verfügung. Bezieht man sich auf eine Flächeneinheit der Membran, so sind dies die spezifische Kapazität der Membran C_m und drei spezifische Leitfähigkeiten G_j mit ihren zugehörigen Gleichgewichtspotentialen W_j (j=1,2,3). Je nachdem, welche Fragestellung untersucht wird, können die drei Indizes verschiedene Bedeutungen haben. Bei Hodgkin und Huxley [21] bedeutet z.B. G_1 die Leckleitfähigkeit und W_1 das Ruhemembranpotential. G_2 und G_3 sind die aktivierbaren Leitfähigkeiten für Natrium-und Kaliumionen und W_2 und W_3 stellen die entsprechenden Gleichgewichtspotentiale dar. Im Rahmen dieser Arbeit bedeutet G_1 die Ruheleitfähigkeit und W_1 das Ruhepotential der Membran. G_2 und G_3 sind die durch erregende und hemmende synaptischen Prozesse hervorgerufenen zusätzlichen Leitfähigkeiten, und W_2 und W_3 stellen die dazugehörigen Gleichgewichtspotentiale dar.

Damit das mathematische Modell der Nervenzelle möglichst allgemein bleibt, werden zunächst nur vier vereinfachende Annahmen gemacht.

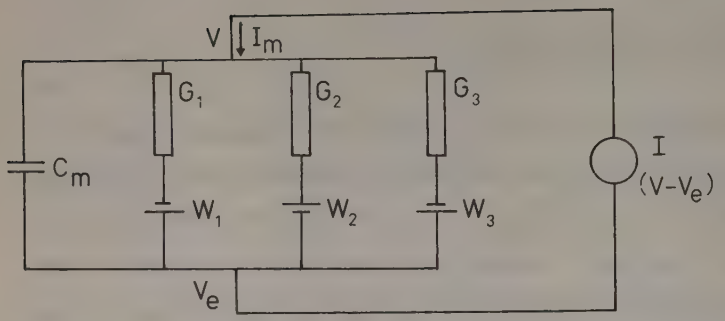


Bild 1: Ersatzschaltbild für eine Flächeneinheit der Nervenmembran
V: intrazelluläres Potential; V_e: Extrazelluläres Potential;
I_m: Auswärts gerichtete Stromdichte durch die Membran; C_m: Spezifische Kapazität; G_1, G_2, G_3: Spezifische Leitfähigkeiten;
W_1, W_2, W_3: Die dazugehörigen Gleichgewichtspotentiale (siehe Text).

1.) Der Widerstand des extrazellulären Mediums ist vernachlässigbar, d.h. der gesamte extrazelluläre Raum besitzt dasselbe Potential $V_e=0$, welches gleich Null angenommen werden kann. Dies hat zur Folge, daß die räumliche Beziehung zwischen den Dendriten nicht berücksichtigt werden muß. Eine ausführliche Begründung, warum eine Vernachlässigung des extrazellulären Widerstandes nur zu geringfügigen Fehlern führt, wurde von Rall gegeben [41,46]. Ein Teil der Argumente soll hier sinngemäß wiederholt werden: Messungen des spezifischen Widerstandes der grauen Substanz des Cortex haben einen Wert

von R_e= 220 Ωcm ergeben [18]. Obwohl die Leitfähigkeit des extrazellulären Mediums im mikroskopischen Bereich sicherlich nicht homogen ist, scheint die dreidimensionale Verflechtung des interstitiellen Raumes so fein, daß bei der Untersuchung von Nervenzellen ohne großen Fehler der makroskopische Wert des spezifischen Widerstandes verwendet werden kann. Das folgende einfache Beispiel zeigt, daß der Spannungsabfall im extrazellulären Raum sehr klein gegenüber dem Spannungsabfall an der Zellmembran ist. Betrachtet man eine Strominjektion I in eine kugelförmige Zelle mit dem Radius r_o, so ist der Spannungsabfall an der Membran

$$V= I/(4\pi r_o^2 G)$$

und im extrazellulären Raum

$$V_e= IR_e \int_{r_o}^{\infty} (4\pi r^2)^{-1} dr = IR_e/(4\, r_o).$$

Mit einem typischen Wert für die spezifische Leitfähigkeit der Membran von Motoneuronen $G= 4\cdot10^{-4}\ \Omega^{-1}cm^{-2}$, dem obigen Wert von R_e und dem Radius $r_o= 2.5\cdot10^{-3}$ cm des Zellkörpers eines Motoneurons erhält man für das Verhältnis der beiden Spannungen

$$V_e/V = r_o R_e G$$

einen Wert von $V_e/V = 2.2\cdot10^{-4}$. Ähnliche Abschätzungen für die Dendriten als Membranzylinder führen zu vergleichbaren Werten [41,46], d.h. man kann das extrazelluläre Potential vernachlässigen.

2.) Es wird angenommen, daß das Potential an der Innenseite der Membran des gesamten Somas und entlang des Umfanges von

Dendriten gleich ist. Damit kann man sich bei der mathematischen Beschreibung der Dendriten auf eine eindimensionale Kabelstruktur beschränken und der Zellkörper stellt ein einzelnes Kompartiment, d.h. ein Element mit konzentrierten Parametern dar. Die oben beschriebene Vereinfachung ist bei der momentanen meßtechnischen Situation voll gerechtfertigt. Die Mikroelektrode, mit der die Spannung im Zellkörper registriert wird, stellt auf Grund ihrer physikalischen Eigenschaften einen Tiefpass mit verteilten Parametern dar. Die (niedrigste) Zeitkonstante der gesamten Meßapparatur beträgt ca. 10^{-5} sec. Dies reicht gerade aus, um die langsamsten elektrischen Ausgleichsvorgänge in der Längsrichtung der Dendriten zu registrieren. Ausgleichsvorgänge über die Oberfläche des Zellkörpers oder den Umfang von Dendriten [46] sind jedoch um einige Zehnerpotenzen schneller. Sie brauchen daher bei einer theoretischen Beschreibung der Nervenzelle im allgemeinen nicht berücksichtigt zu werden.

3.) Der Einfluß des Axons auf die elektrotonische Spannungsausbreitung im Soma und dem Dendritenbaum einer Nervenzelle wird vernachlässigt. In diesem Sinne wird die elektrotonische Spannungsausbreitung im Soma und den Dendriten in dieser Arbeit einfach als "elektrotonische Spannungsausbreitung in einer Nervenzelle" abgekürzt. Weil das Axon eine relativ große Eingangsimpedanz besitzt, läßt sich für den unterschwelligen Bereich des Membranpotentials die oben vorgenommene vereinfachende Annahme rechtfertigen. Im Rahmen der Diskussion wird im Abschnitt 5.1.6. darauf näher eingegangen.

4.) Die Enddendriten j sind mit einem Leitwert a_j abgeschlos-

sen. Besitzt das kleine Flächenstück, mit dem ein Enddendrit verschlossen ist, Membraneigenschaften wie die sonstige Dendritenmembran, dann kann man,ohne einen nennenswerten Fehler zu machen, stattdessen annehmen, daß die seitliche Membran des Enddendriten um dieses Flächenstück vergrößert ist und durch das Ende des Dendriten kein Strom fließt (a_j=o). Diese Randbedingung der "verschlossenen Enden" von Enddendriten wird in dieser Arbeit bei allen praktischen Berechnungen zugrunde gelegt. Wird dagegen durch experimentelle Manipulation ein Dendrit j bei der Länge l_j abgeschnitten, so stellt dies einen "Kurzschluß" ($a_j \to \infty$) zwischen dem intra- und extrazellulären Medium dar, d.h. das Membranpotential an dieser Stelle ist gleich dem Potential des extrazellulären Raumes($V_j(l_j)$=o).

2.2. Hinweise zur Notation

Der Teil eines Dendriten zwischen einer Verzweigung und dem Soma (Stammdendrit), dem Ende eines Dendriten (Enddendrit), oder einer weiteren Verzweigungsstelle wird als Dendritenabschnitt bezeichnet. Die Geometrie einer Nervenzelle wird damit folgendermaßen beschrieben: Vom Soma mit der Oberfläche F_s gehen M Stammdendriten ab. Insgesamt besitzt die Nervenzelle N Dendritenabschnitte ($N \geq M$). Jedem Dendritenabschnitt $i(1 \leq i \leq N)$ mit der Gesamtlänge l_i wird eine von proximal nach distal zunehmende Ortskoordinate x_i zugeordnet ($0 \leq x_i \leq l_i$). Für den Index gilt dabei: $i \in \{1,2,....,M\}$ bezeichnet einen Stammdendriten, $i \in \{K,K+1....,N\}$ bezeichnet einen Enddendriten (siehe Bild 2).

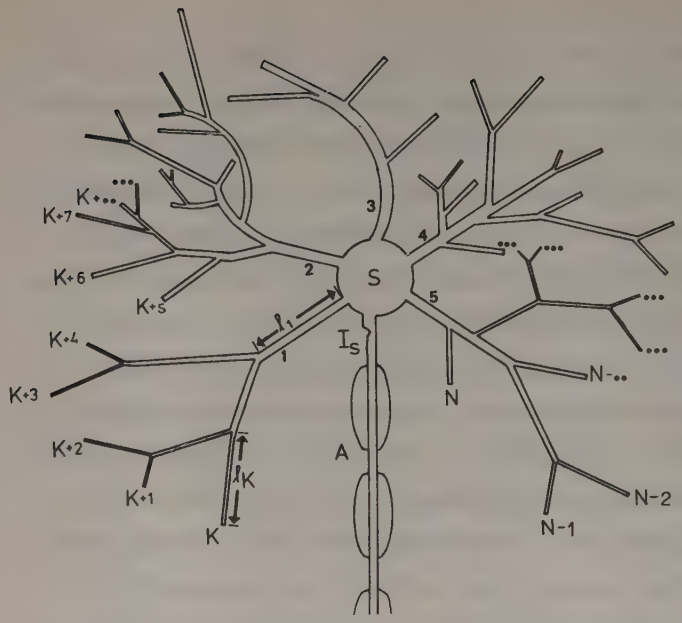


Bild 2: Schematische Zeichnung einer Nervenzelle. Von insgesamt N = 77 Dendritenabschnitten sind M = 5 Stammdendriten und N-K =43 Enddendriten. S: Soma, I_s: Initialsegment, A:Axon

Die Dendritenabschnitte mit den Koordinaten $0 \leq x_i \leq l_i, (i=1,2,...N)$ zusammen mit dem Soma-Kompartiment mit dem Index s werden als Grundgebiet bezeichnet. Für eine Funktion f des Grundgebietes, welche auch noch von der Zeit abhängt, schreibt man $f(x,t)$ als Abkürzung für $(f_s(t), f_1(x_1,t), \ldots, f_N(x_N,t))$. Für den Wert einer solchen Funktion am Soma wird auch $f(o,t)$ anstatt $f_s(t)$ geschrieben. Das Produkt $f(x)g(x)$ zweier Funktionen $f(x)$ und $g(x)$ wird komponentenweise gebildet, d.h. es entspricht $(f_s g_s, f_1(x_1)g_1(x_1), \ldots, f_N(x_N)g_N(x_N))$. Ein Querstrich über einer Funktion des Grundgebietes bezeichnet den über die Oberfläche der Nervenzelle gemittelten Wert dieser Funktion, es

ist also

$$\overline{f(x)}=(f_s F_s+\sum_{i=1}^{N}\int_0^{l_i} f_i(x_i)\frac{dF_i}{dx_i}\,dx_i)\cdot(F_s+\sum_{j=1}^{N}\int_0^{l_j}\frac{dF_j}{dx_j}\,dx_j)^{-1}$$

Dabei ist F_s die Oberfläche des Zellkörpers und dF_j/dx_j die Zunahme der Oberfläche des Dendritenabschnitts j pro Längenänderung am Ort x_j.

Die folgende Liste führt jene Symbole auf, welche häufig verwendet werden. Gelegentlich wird ein Symbol unter zwei verschiedenen Bedeutungen benutzt, wenn eine Verwechslung ausgeschlossen ist.

a_j	Leitwert welcher den Enddendriten j abschließt
A[...]	Linearer Differentialoperator
A_n, B_n	Koeffizienten
ß	Rückkoppelungskonstante
b(x)	Funktion, welche die Ortsabhängigkeit der spezifischen Membrankapazität beschreibt
$C_m(x)=c_m b(x)$	Spezifische Membrankapazität
c_m	Mittlere spezifische Membrankapazität
C_N	Gesamte Kapazität der Membran des Somas und der Dendriten
D[..],d[..]	Bilinearformen
$\tilde{\delta}(..)$	Verallgemeinerung der δ-Funktion
Exp(..)	Exponentialfunktion
E_n, S_n	n-ter Eigenwert
F_s	Fläche der Somamembran
F_N	Fläche der Membran des Somas und der Dendriten
dF_i/dx_i	Zunahme der Membranfläche des Dendritenabschnitts i pro Längenänderung am Drt x_i

$F_{nm}(t')$	Spezielle Kreuzkorrelationsfunktion
$\phi_{fg}(t')$	Kreuzkorrelationsfunktion der Funktionen f(t) und g(t)
$\psi_{fg}(t')$	Korrelationsintegral der zeitlich begrenzten Funktionen f(t) und g(t)
g_m	Konstante mit der Dimension einer spezifischen Membranleitfähigkeit
$G_m(x)=g_m b(x)$	Funktion mit der Dimension einer spezifischen Membranleitfähigkeit aber der Ortsabhängigkeit der spezifischen Kapazität
G_1	Spezifische Leitfähigkeit der Membran in Ruhe
G_2, G_3	Zusätzliche Leitfähigkeit der Membran bei erregenden und hemmenden synaptischen Prozessen
$G_m(x)k(x) = G_1(x)+G_2(x)+G_3(x)$	Gesamte spezifische Leitfähigkeit der Membran
G_N	Leitwert der gesamten Membran des Somas und der Dendriten
G(x,y)	Greensche Funktion
G(t),G(x,y,t)	Impulsreaktionsfunktion (Gewichtsfunktion)
H[..],h[..]	Bilinearformen
I(t)	Injizierter Strom
$I_o(t)$	Steuerstrom
$I_E(t)$	Elektrodenstrom
$I_j(x_j,t)$	Längsstrom im Dendriten j
i_m, J_m	Stromdichte durch die Membran
i,j,n	Ganzzahliger Index
k(x)	Relative Leitfähigkeit der Membran
K	Gesamte Zahl der Dendritenabschnitte minus Zahl der Enddendriten plus Eins
l_i	Länge des Dendritenabschnitts i
L_i	Elektrotonische Länge des Dendritenabschnitts i

λ_i	Längskonstante bzw. charakteristische Länge des Dendritenabschnitts i
m	Index
M	Zahl der Stammdendriten
N	Gesamte Zahl der Dendritenabschnitte
$P_j(x_j)$	Leitwert des auf die Längeneinheit bezogenen elektrolytischen Innenleiters im Dendritenabschnitt j
$q_j(x_j)$	Querschnittsfläche des Dendritenabschnitts j
Q,Q_o	Ladung
r_i	Radius des Dendritenabschnitts i
R_a	Spezifischer Widerstand des Zytoplasmas
R_e	Mittlerer spezifischer Widerstand des extrazellulären Raumes einer Nervenzelle
$R_s(\beta)$	Scheinbarer Eingangswiderstand einer Nervenzelle
$R_N=R_s(o)$	Eingangswiderstand einer Nervenzelle
$\varrho(x)$	Gewichtsfunktion bei der Integration in den Bilinearformen H[...] und D[...]
S[V]	Quadratische Form; gesamte auf der Kapazität der Soma- und Dendritenmembran gespeicherte elektrische Energie
t	Zeit
τ_m	Zeitkonstante der Membran
τ,τ_n	Zeitkonstante
u_n,v_n,w_n	n-te Eigenfunktion
U,V	Spannung
V_o	Steuerspannung
W_1	Ruhemembranpotential
W_2,W_3	Gleichgewichtspotential der erregenden bzw. hemmenden synaptischen Prozesse
W_G	Lokales Gleichgewichtspotential
x,y,z	Koordinaten
ω	Kreisfrequenz

2.3. Die elektrische Energie auf dem Membrankondensator und die Herleitung der dynamischen Gleichungen

Die spezifische Kapazität der Membran C_m kann vom Ort auf der Nervenzelle abhängen, d.h. es ist

(2.1.) $C_m(x)=c_m b(x)$ mit $b(x)>0$, $\overline{b(x)}=1$,

wobei c_m der über die Oberfläche der Nervenzelle gemittelte Wert der spezifischen Kapazität C_m ist. Definiert man die Funktion

(2.2.) $G_m(x)=g_m b(x)$ mit $g_m>0$,

so läßt sich die spezifische Leitfähigkeit der Membran als das Produkt $G_m(x)k(x)$ der Funktion $G_m(x)$ mit einer dimensionslosen Funktion $k(x)$ darstellen. Der Wert der Größe g_m wird (für die meisten Anwendungen) durch die Forderung $\overline{k(x)}=1$ festgelegt. Die Konstante

(2.3.) $\tau=c_m/g_m$

besitzt die Dimension Zeit, und $\tau k(x)^{-1}=C_m(x)/(G_m(x)k(x))$ ist die lokale Zeitkonstante der Membran.

Stellt $V(x,t)$ das Membranpotential am Ort x zur Zeit t dar, dann ist $2^{-1}c_m b_i(x_i)V_i^2(x_i,t)dF_i$ die auf dem Flächenelement dF_i des Membrankondensators gespeicherte elektrische Energie und

(2.4.) $$S[V]=[b(o)F_s V^2(o,t)+\sum_{i=1}^{N}\int_o^{l_i} b_i(x_i)V_i^2(x_i,t)\frac{dF_i}{dx_i}dx_i]c_m/2$$

ist die gesamte auf der Membran des Somas und der Dendriten gespeicherte Energie. Für zwei beliebige Funktionen U(x) und V(x) bietet sich damit auf natürliche Weise die Bilinearform

$$(2.5.)\quad H[U,V]=g_m[F_s U(o)V(o)+\sum_{i=1}^{N}\int_o^{l_i} b_i(x_i)U_i(x_i)V_i(x_i)\frac{dF_i}{dx_i}\,dx_i]$$

$$=\rho(o)U(o)V(o)+\sum_{i=1}^{N}\int_o^{l_i}\rho_i(x_i)U_i(x_i)V_i(x_i)dx_i$$

oder eine dazu proportionale Bilinearform als Skalarprodukt an. Dabei wird zur Vereinfachung der Schreibweise die Abkürzung

$$(2.6.)\quad \rho(x)=g_m(b(o)F_s, b_1\frac{dF_i}{dx_i}, \ldots\ldots, b_N\frac{dF_N}{dx_N})$$

verwendet.

Die gesamte gespeicherte elektrische Energie ist $S[V]=H[V,V]\tau/2$ und man erhält für die Änderung dieser Energie pro Zeiteinheit

$$(2.7.)\quad \frac{d}{dt}S[V]=H[V,\dot{V}]\tau\ ,$$

wenn die Ableitung der Spannung V nach der Zeit mit $\dot{V}$ bezeichnet wird.

Die Änderung dieser Energie läßt sich auch anders ausdrücken.

Sie besteht aus mehreren Anteilen:

1.) Durch den Längsstrom im Inneren der Dendriten wird elektrische Energie verbraucht. Der Längsstrom I_j im Inneren des Dendriten j ist nach dem Ohmschen Gesetz

$$(2.8.) \qquad I_j(x_j,t)=-P_j(x_j)\frac{\partial V_j}{\partial x_j} \ ,$$

wenn ein Strom in Richtung wachsender x_j Werte positiv bewertet wird. Dabei ist

$$P_j(x_j)=q_j(x_j)/R_a$$

der auf die Längeneinheit bezogene Leitwert des dendritischen Innenleiters. R_a ist der spezifische Widerstand des Zytoplasmas, und $q_j(x_j)$ ist die Querschnittsfläche des Dendriten j am Ort x_j. Das Differential der durch einen Längsstrom hervorgerufenen Energieänderung ist damit

$$I_j dV=I_j(x_j)\frac{\partial V_j}{\partial x_j}\,dx_j=-P_j(x_j)\left[\frac{\partial V_j}{\partial x_j}\right]^2 dx_j.$$

2.) Auch der nicht kapazitive Strom durch die Membran ändert die gespeicherte elektrische Energie. Stellt i_m die entsprechend auswärts gerichtete Stromdichte dar, so ist $-i_m V dF$ die am Flächenelement dF hervorgerufene Energieänderung. Nach dem in Bild 1 dargestellten Modell der Membran ist

$$i_m=G_1(V-W_1)+G_2(V-W_2)+G_3(V-W_3).$$

Dabei stellt $G_1+G_2+G_3$ die gesamte "spezifische" Leitfähigkeit der Zellmembran dar. Mit den Abkürzungen:

(2.9.) $k=(G_1+G_2+G_3)/G_m$ und $W_G=(G_1W_1+G_2W_2+G_3W_3)/G_m$

erhält man:

$$i_m=G_m(kV-W_G)\,,$$

wobei sämtliche Größen möglicherweise vom Ort abhängen.

Es sind jedoch noch andere Ströme durch die Membran möglich, z.B. Ionenströme, welche zur Aufrechterhaltung der unterschiedlichen Ionenkonzentrationen auf beiden Seiten der Membran dienen und nur unter Verbrauch von Stoffwechselenergie ablaufen ("elektrogene Pumpe"), oder ein Strom I_E über eine intrazellulär lokalisierte Mikroelektrode, oder ein Leckstrom nach einer Verletzung der Membran. Bezeichnet man mit J_m die Stromdichte welche solchen Strömen insgesamt zuzuordnen ist, dann erhält man

(2.10.) $i_m=G_m(kV-W_G)+J_m$

als die gesamte,nicht kapazitive Stromdichte durch die Membran.

3.) Falls durch das Ende eines Enddendriten j ein Strom $I_j(l_j)$ austritt, so ist die damit verbundene Änderung der Energie $-V_j(l_j)I_j(l_j)$.

Die Änderung der gespeicherten elektrischen Energie läßt sich auf Grund der obigen Oberlegungen daher als

$$(2.11.)\qquad \frac{dS[V]}{dt} = -F_s V(o) i_m(o) - \sum_{j=K}^{N} V(l_j) I_j(l_j) - \sum_{i=1}^{N} \int_o^{l_i} [P_i(x_i)(\frac{\partial V_i}{\partial x_i})^2 + V_i i_m(x_i) \frac{dF_i}{dx_i}] dx_i$$

darstellen. Erweitert man mit den Komponenten der Funktion $G_m(x)$ und führt eine partielle Integration aus, dann ergibt sich

$$(2.12.)\qquad \frac{dS[V]}{dt} = \sum_{i=1}^{N} \int_o^{l_i} \rho_i(x_i) V_i(x_i) [\rho_i(x_i)^{-1} \frac{\partial}{\partial x_i}(P_i \frac{\partial V_i}{\partial x_i}) - i_m(x_i) V_i(x_i)/G_m(x_i)] dx_i - \rho(o) V(o) i_m(o)/G_m(o)$$

$$- \sum_{j=K}^{N} V_j(l_j) I_j(l_j) - \sum_{n=1}^{N} V_n P_n \frac{\partial V_n}{\partial x_n} \Big|_o^{l_n} \quad .$$

Dabei wurde die Abhängigkeit der verschiedenen Funktionen von der Zeit nicht explizit ausgedrückt.

Auf Grund physikalischer Überlegungen muß das Membranpotential V (und der Längsstrom I) eine stetige Funktion der Ortsvariablen x sein. An der Verzweigungsstelle eines Dendritenabschnitts i in die Abschnitte j und n gilt also

$$(2.13.)\qquad V_i(l_i,t) = V_j(o,t) = V_n(o,t) \quad ,$$

und am Soma ist die Stetigkeitsbedingung

$$(2.13')\qquad V_s(t) = V_i(o,t) = V_2(o,t) = \ldots\ldots\ldots = V_M(o,t)$$

erfüllt.

Die Differenz der beiden Darstellungen (2.12.) und (2.7.) für die Änderung der gespeicherten elektrischen Energie muß Null ergeben. Auf Grund der obigen Stetigkeitsbedingungen für das Potential ist dies genau dann erfüllt, wenn für V(x,t) die dynamischen Gleichungen

$$\tau\dot{V}(o,t)=-i_m(o)/G_m(o)+\rho(o)^{-1}\sum_{n=1}^{M}P_n\frac{\partial V_n}{\partial x_n}$$

$$\tau\dot{V}_j(x_j,t)=\rho_j(x_j)^{-1}\frac{\partial}{\partial x_j}(P_j\frac{\partial V_j}{\partial x_j})-i_m(x_j)/G_m(x_j) \qquad \text{für } j=1,2,\ldots,N$$

gültig sind, die Randbedingungen

$$(2.14.)\quad I_j(l_j)=-P_j(l_j)\frac{\partial V_j(l_j,t)}{\partial x_j}=a_jV_j(l_j) \qquad \text{für } j=K,K+1,\ldots\ldots,N$$

erfüllt sind und der dendritische Längsstrom an jeder Verzweigung erhalten bleibt (Knotenregel); d.h. die Gleichung

$$(2.15.)\quad P_i(l_i)\frac{\partial V_i(l_i,t)}{\partial x_i}=P_j(o)\frac{\partial V_j(o,t)}{\partial x_j}+P_n(o)\frac{\partial V_n(o,t)}{\partial x_n}$$

ist erfüllt, wenn sich ein Dendritenabschnitt i in die Abschnitte j und n verzweigt. Berücksichtigt man die Gleichung (2.10.), so erhält man für die dynamischen Gleichungen

$$\tau\dot{V}(o,t)=-k(o)V(o,t)+\rho(o)^{-1}\sum_{i=1}^{M}P_i(o)\frac{\partial V_i(o,t)}{\partial x_i}+W_G(o)-J_m(o)/G_m(o)$$

$$(2.16.)\quad \tau\dot{V}(x_j,t)=\rho_j^{-1}\frac{\partial}{\partial x_j}(P_j\frac{\partial V_j}{\partial x_j})-k_jV_j+W_j-J_m(x_j)/G_m(x_j),$$

$$j=1,2,\ldots\ldots,N.$$

Wenn im Zellkörper einer Nervenzelle mit Hilfe einer Mikroelektrode die Spannung V_s gemessen und ein Strom I_E injiziert wird, so läßt sich dieser Strom

$$(2.17.) \qquad I_E=\beta(V_s-V_o)+I_o \qquad\qquad \beta = \text{const.}$$

linear mit der gemessenen Spannung verknüpfen.* $V_o(t)$ wird als Steuerspannung, $I_o(t)$ als Steuerstrom bezeichnet. Wenn die Rückkopplungskonstante β einen sehr großen negativen Wert ($\beta\approx-\infty$) besitzt und $I_o=o$ ist, wird die Meßsituation als Spannungsklemme (englisch: voltage clamp) bezeichnet. (Eine positive Rückkoppelung $\beta>o$ wird, falls sie stark genug ist, eine Instabilität verursachen). Berücksichtigt man den Elektrodenstrom I_E explizit durch $J_m(o)=-I_E/F_s+\tilde{J}_m(o)$ als zusätzliche "Stromdichte" an der Somamembran, so erhält man unter Verwendung der Gleichung (2.17.)

$$(2.18.) \qquad \tau\dot{V}(o,t)=[\rho(o)^{-1}\beta-k(o)]V(o,t)+\rho(o)^{-1}\sum_{i=1}^{M} P_i(o)\frac{\partial V_i(o,t)}{\partial x_i}$$

$$+W_G(o)+\rho(o)^{-1}[I_o-\beta V_o]-\tilde{J}_m(o)/G_m(o)$$

*) In diesem Falle ist das zu untersuchende Eigenwertproblem das eines symmetrischen Operators. Die mathematische Untersuchung der Nervenzelle läßt sich auch noch durchführen, wenn man fordert, daß der Elektrodenstrom I_E über eine lineare Differentialgleichung mit konstanten Koeffizienten von der Somaspannung abhängt (Siehe auch Diskussion, Abschnitt 5.1.3.1.). Das hierzu gehörende Eigenwertproblem der Nervenzelle ist jedoch mathematisch schwieriger zu behandeln, da im allgemeinen Fall jetzt auch Paare von konjugiert komplexen Eigenwerten auftreten können. Weil aus experimenteller Sicht vorläufig keine Veranlassung für die Untersuchung dieses allgemeinen Problems besteht, wurde hier auf eine entsprechende Darstellung verzichtet

als dynamische Gleichung der Somaspannung. Unter der Meßbedingung einer Spannungsklemme ist die Randbedingung am Soma $V(o,t)=V_o(t)$, und der über die Mikroelektrode injizierte Strom I_E berechnet sich nach der Gleichung

$$(2.19.) \qquad I_E=\rho(o)[\tau\dot{V}_o+k(o)V_o-W_G(o)+\tilde{J}_m(o)/G_m(o)]-\sum_{i=1}^{M} P_i(o)\frac{\partial V_i(o,t)}{\partial x_i} \quad .$$

Falls die relative Leitfähigkeit k vom Ort und der Zeit abhängt, lassen sich die oben hergeleiteten Gleichungen nicht allgemein lösen. Daher wird zunächst die Annahme gemacht, daß $k>o$ nur vom Ort abhängt. In Abschnitt 2.9. wird dann gezeigt, daß auch relative Leitfähigkeiten $k(x,t)=k_1(x)+k_2(t)$, welche aus einer Summe einer nur ortsabhängigen und einer nur zeitabhängigen Funktion bestehen, entsprechend behandelt werden können.

Die dynamischen Gleichungen (2.16.) und (2.18.) lassen sich mit Hilfe des linearen Differentialoperators A formal zusammenfassen. Dazu wird seine Wirkung A[V] auf eine Funktion V des Grundgebietes B komponentenweise definiert

$$(2.20.) \qquad A[V]_i=\rho_i^{-1}\frac{d}{dx_i}\left(P_i\frac{dV_i}{dx_i}\right)-k_i(x_i)V_i(x_i) \qquad \text{für } i=1,2,.....,N$$

$$(2.21.) \qquad A[V]_s=V(o)(\beta\rho(o)^{-1}-k(o))+\rho(o)^{-1}\sum_{j=o}^{M} P_j(o)\frac{dV_j(o)}{dx_j} \quad .$$

Man erhält so die kompakte Gleichung

$$(2.22.) \qquad \tau\dot{V}=A[V]+f \quad .$$

Dabei sind in der Funktion f(x,t) diejenigen Anteile zusammengefaßt, welche die Inhomogenität der Gleichungen (2.16.) und (2.18.) verursachen.

Die dynamischen Gleichungen, die Randbedingungen und die Stetigkeitsbedingungen sind alle linear bezüglich des Membranpotentials. Die allgemeine Lösung dieser Gleichungen läßt sich daher wie üblich in eine Summe aufspalten. In den folgenden Abschnitten wird zunächst die allgemeine Lösung der homogenen Gleichungen untersucht.

2.4. Der Separationsansatz und die Eigenwertgleichungen

Um die Lösungen der homogenen Gleichungen zu untersuchen, geht man am einfachsten von der Gleichung (2.11.) für die Änderung der auf dem Membrankondensator gespeicherten elektrischen Energie aus. Berücksichtigt man die Gleichungen (2.10.), (2.14.) und (2.17.) und setzt für die Stromdichte i_m die im Potential V homogenen Anteile sowie den Strom durch das Ende der Enddendriten $I_j(l_j)(j=K,K+1,.....,N)$ ein, so erhält man eine im Potential V quadratische Form die mit -D[V] bezeichnet wird. Der zu D[V] gehörende polare Ausdruck für zwei stetige und stückweise stetig differenzierbare Funktionen U und V ist dann die symmetrische Bilinearform

$$(2.23.)\quad D[U,V]=\sum_{i=1}^{N}\int_{0}^{l_i}[P_i(x_i)\frac{\partial U_i}{\partial x_i}\frac{\partial V_i}{\partial x_i}+\rho(x_i)k_i(x_i)U_i(x_i)V_i(x_i)]dx_i$$

$$+(\rho(o)k(o)-\beta)U(o)V(o)+\sum_{j=K}^{N}a_jU_j(l_j)V_j(l_j)\quad .$$

Die quadratische Form D[V] ist auf jeden Fall positiv definit, solange

$$(2.24.)\quad k(o)\rho(o)>\beta$$

gültig ist. Durch eine partielle Integration kann die Bilinearform in

$$(2.23'.)\quad D[U,V]=-\sum_{n=1}^{N}\int_{0}^{l_i}U_i(x_i)[\frac{\partial}{\partial x_i}(P_i\frac{\partial V_i}{\partial x_i})-\rho_i(x_i)k_i(x_i)V_i(x_i)]dx_i$$

$$+(\rho(o)k(o)-\beta)U(o)V(o)+\sum_{j=K}^{N}a_jU_j(l_j)V_j(l_j)$$

$$+\sum_{n=1}^{N}U_nP_n\frac{\partial V_n}{\partial x_n}\Big|_{o}^{l_n}$$

umgeformt werden.

Für die Bilinearformen D und H gilt selbstverständlich

$$D[U+V]=D[U]+D[V]+2D[U,V]$$

$$H[U+V]=H[U]+H[V]+2H[U,V]\quad ,$$

wenn D[U] und H[U] die entsprechenden quadratischen Funktionalausdrücke darstellen. Die Schwarzsche Ungleichung

$$(2.25.)\quad (H[U,V])^2\leq H[U]H[V]$$

ist gültig, da H positiv definit ist.

Kehrt man die Schlußweise um, welche zu den Gleichungen (2.14.), (2.15.), (2.16.) und (2.18.) geführt hat, so lassen sich die entsprechenden homogenen Gleichungen in der Funktionalgleichung

(2.26.) $\tau H[U,\dot{V}]=-D[U,V]$

zusammenfassen. Dabei bedeutet in dieser Gleichung V(x,t) die Abweichung des Membranpotentials vom "Ruhemembranpotential" und U(x) eine beliebige (stetige und stückweise stetig differenzierbare) Funktion.

Es werden nun zunächst spezielle Lösungen

(2.27.) $V(x,t)=\gamma(t)v(x)$

der homogenen Gleichungen untersucht, welche sich als ein Produkt einer nur ortsabhängigen und einer nur zeitabhängigen Funktion darstellen lassen. Ist u(x) eine beliebige (stetige und stückweise stetig differenzierbare) Funktion der Ortsvariablen, dann erhält man

$$-\tau\dot{\gamma}/\gamma = D[u,v]/H[u,v] \ ,$$

wenn der Separationsansatz (2.27.) in Gleichung (2.26.) eingesetzt wird. Auf der linken Seite dieser Gleichung steht ein Ausdruck,welcher nur von der Zeit abhängen kann, während auf der rechten Seite ein Quotient zweier von der Zeit unabhängiger Bilinearformen steht. Diese Gleichung ist daher nur dann erfüllt, wenn beide Seiten gleich ein und derselben Separationskonstanten E sind. Man erhält daraus die Gleichungen

(2.28.) $\tau\dot{\gamma} = -E\gamma$

$D[u,v] = E \cdot H[u,v]$.

Die Werte von E und die dazugehörigen Funktionen v, welche die Gleichung

(2.29.) $D[u,v_n] = E_n H[u,v_n]$

erfüllen, werden Eigenwerte E_n und Eigenfunktionen v_n genannt und nach wachsender Größe von E_n durchnumeriert (n=0,1,2,...). (Siehe dazu Satz 1, Abschnitt 2.5.). Aus Gleichung (2.28.) erhält man dann

(2.30.) $\gamma_n(t) = A_n \mathrm{Exp}(-E_n t/\tau)$

als Lösung für die dazugehörige zeitabhängige Komponente. Die quadratische Form H[v] ist auf jeden Fall positiv definit, und die quadratische Form D[v] ist dies ebenfalls, wenn die Rückkoppelungskonstante ß die Bedingungen (2.24.) erfüllt. Da in der Eigenwertgleichung (2.29.) ohne weiteres $u=v_n$ gesetzt werden darf, muß dann also

(2.31.) $E_n > o$

erfüllt sein, wenn überhaupt nicht-triviale Lösungen dieser Gleichung existieren.

Eigenfunktionen $\underline{v}_n$ mit der Eigenschaft

(2.32.) $H[\underline{v}_n, \underline{v}_n] = 1$

heißen zu Eins normiert. Aus einer Eigenfunktion v_n mit einer beliebigen Norm erhält man die entsprechende zu Eins normierte Funktion

(2.33.) $\underline{v}_n = v_n (H[v_n, v_n])^{-1/2}$

durch Division mit der Norm $(H[v_n, v_n])^{1/2}$.

Zwei Eigenfunktionen v_n und v_m heißen zueinander orthogonal, wenn

(2.34.) $\quad H[v_n,v_m]=0$

erfüllt ist. Wegen der Symmetrie der Bilinearformen D und H erhält man mit der Eigenwertgleichung (2.29.)

$$E_m H[v_n,v_m]=D[v_n,v_m]=D[v_m,v_n]=E_n H[v_m,v_n]=E_n H[v_n,v_m] \ ,$$

d.h. Eigenfunktionen zu verschiedenen Eigenwerten $E_n \neq E_m$ sind zueinander orthogonal.

Lässt man nur Funktionen v zu, welche sowohl stetig und stetig differenzierbar sind, als auch die Verzweigungsbedingungen (2.13.), (2.13'.) und (2.15.) und die Randbedingungen (2.14'.) erfüllen, dann stellt

(2.35.) $\quad -E_n v_n = A[v_n]$

die entsprechende Eigenwertgleichung des Operators A dar. Bildet man auf beiden Seiten dieser Gleichung das Skalarprodukt mit einer zulässigen Funktion u, dann erhält man

(2.29'.) $\quad -E_n H[u,v_n] = H[u,A[v_n]]$

entsprechend der Gleichung (2.29.) Man sieht, daß für zulässige Funktionen u und v die Gleichung

$$H[u,A[v]] = -D[u,v] = H[A[u],v]$$

gültig ist. A ist also ein symmetrischer linearer Differentialoperator.

Explizit entspricht die Eigenwertgleichung (2.29.) den Gleichungen

$$(2.16'.)\quad 0 = -\frac{d}{dx_j}\left(P_j\frac{dv_{nj}}{dx_j}\right)+\rho_j(x_j)(E_n-k_j(x_j))v_{nj}(x_j) \quad \text{für } j=1,2,\ldots,N$$

zusammen mit der Gleichung

$$(2.18'.)\quad 0 = (\rho(o)(E_n-k(o))+\beta)v_n(o)+\sum_{i=1}^{M} P_i(o)\frac{dv_{ni}(o)}{dx_i} \quad ,$$

sowie den Randbedingungen

$$(2.14'.)\quad -P_j(l_j)\frac{dv_{nj}(l_j)}{dx_j} = a_j v_{nj}(l_j) \qquad \text{für } j=K,K+1,\ldots,N$$

und der Knotenregel

$$(2.15'.)\quad P_i(l_i)\frac{dv_{ni}(l_i)}{dx_i} = P_j(o)\frac{dv_{nj}(o)}{dx_j} + P_m(o)\frac{dv_{nm}(o)}{dx_m}$$

zusammen mit der Stetigkeit des Potentials

$$(2.13'.)\quad v_{ni}(l_i)=v_{nj}(o)=v_{nm}(o)$$

für die Verzweigung eines Dendritenabschnitts i in die Abschnitte j und m. Eine einzige Gleichung vom Typ. (2.16'.) entspricht der Differentialgleichung des Sturm-Liouvilleschen Eigenwertproblems, wenn lineare homogene Randbedingungen wie in Gleichung (2.14'.) vorgegeben sind [9]. Hier sind jedoch N solche Gleichungen über die Bedingungen (2.15'.) und (2.18'.) und der Forderung (2.13'.) der Stetigkeit von v_n an allen dendritischen Verzweigungsstellen miteinander verknüpft. Die mathematische Untersuchung der Nervenzelle als ein Eigenwertproblem stellt also eine Verallgemeinerung des Sturm-

Liouvilleschen Problems dar.

Es läßt sich nun einfach zeigen, daß das hier untersuchte Eigenwertproblem einen Spezialfall der sogenannten "kanonischen Eigenwertprobleme" darstellt. Dazu werden zunächst sämtliche Dendritenabschnitte durch die Koordinatentransformation

$$y=x_i/l_i \qquad \text{für } i=1,2,.....,N$$

auf das Intervall [o,1] abgebildet. Faßt man die Komponenten des Potentials $u_i(y)$ für i=1,2,....,N zu dem (N,1) Vektor $\xi_1(y)$ und entsprechend die Komponenten des dendritischen Längsstromes zu dem (N,1) Vektor $\xi_2(y)$ zusammen und bezeichnet die Ableitung nach y mit einem Strich, dann lassen sich die N Eigenwertgleichungen (2.16'.) in dem System

$$\begin{aligned} \xi_1' - D_2\xi_2 &= o \\ \xi_2' + D_1\xi_1 &= ED_3\xi_1 \end{aligned} \qquad (2.36.)$$

zusammenfassen. Dabei ist E der Eigenwertparameter und D_1, D_2 und D_3 sind diagonale Matrizenfunktionen mit den Diagonalelementen $-l_i k_i(y)\rho_i(y)$, $-l_i/P_i(y)$ und $-l_i\rho_i(y)$. Definiert man noch die zwei (2N,1)-Vektoren

$$\eta_1=\begin{pmatrix}\xi_1(o)\\ \xi_2(1)\end{pmatrix}, \qquad \eta_2=\begin{pmatrix}\xi_2(o)\\ \xi_2(1)\end{pmatrix},$$

dann lassen sich die sogenannten "geometrischen Randbedingungen", d.h. die Stetigkeit des Potentials am Soma (2.13'.) und an sämtlichen Verzweigungen, in der Form

$$Q\eta_1 = o$$

schreiben. Die Randbedingungen (2.14'.) an den Enddendriten stellen, zusammen mit der Erhaltung des Längsstromes an sämtlichen dendritischen Verzweigungen (2.15'.) und der Gleichung (2.18'.) für den Strom am Soma, die sogenannten "dynamischen Randbedingungen"

$$B_1\eta_2 - R\eta_1 = -EA_2\eta_1$$

dar. Q, R, B_1 und A_2 sind dabei (2N,2N)-Matrizen mit konstanten Koeffizienten. Mit $A_1 = Q - R$ kann man sämtliche 2N Randbedingungen in der Gleichung

(2.37.) $$A_1\eta_1 + B_1\eta_2 = -EA_2\eta_1$$

zusammenfassen.

Die von Schäfke und Schneider bearbeiteten S-hermiteschen Rand-Eigenwertprobleme [54,55,56] stellen eine Verallgemeinerung der früheren Untersuchungen von Bliss, Reid, E. Hölder und Zimmerberg dar [Literatur siehe 55]. Die zuerst von E. Hölder untersuchten kanonischen Eigenwertprobleme sind dabei als ein Spezialfall enthalten [55]. Schäfke und Schneider zeigen, daß die Randbedingungen (2.37.) äquivalent zu kanonischen Randbedingungen sind [56,Satz 3.3.1.]. Das System der Gleichungen (2.36.) stellt offensichtlich einen Spezialfall der Gleichungen

$$\xi_1' - D_{12}^H \xi_1 - D_{22}\xi_2 = 0$$

$$\xi_2' + D_{11}\xi_1 + D_{12}\xi_2 = E D_3 \xi_1$$

für kanonische Eigenwertprobleme dar. (D_{11}, D_{22} und D_3 sind hierbei hermitesche Matrizenfunktionen und D_{12}^H ist die zu D_{12} hermite transponierte Matrixfunktion). Damit ist gezeigt, daß es sich bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Eigenwertproblem um ein kanonisches Eigenwertproblem handelt.

Mit dem Skalarprodukt H aus Gleichung (2.5.) ist das hier untersuchte Eigenwertproblem "rechtsdefinit", und solange Gleichung (2.24.) erfüllt ist, ist mit der Bilinearform D aus Gleichung (2.23.) das Problem auch noch "linksdefinit"[54]. Die von Schäfke und Schneider für kanonische Eigenwertprobleme und S-hermitesche Rand-Eigenwertprobleme [54,55,56] bewiesenen mathematischen Sätze sind damit auch für das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Eigenwertproblem gültig. Im nächsten Abschnitt werden einige der wichtigen mathematischen Sätze erwähnt, wie man sie (auch) aus der eher "klassisch" zu nennenden Anwendung der Variationrechnung erhält.

2.5. Anwendung der Variationsrechnung auf das Eigenwertproblem

Dieser Abschnitt hält sich eng an das 6. Kapitel des Buches "Methoden der Mathematischen Physik I" von Courant und Hilbert [9]. Die Beweise für die zitierten Sätze werden hier nicht

wiedergegeben. Sie können zum Teil wörtlich dem Buch von Courant und Hilbert [9] entnommen werden, oder man erhält sie durch eine geringfügige Anpassung der dort dargestellten Beweisführung an das hier untersuchte Eigenwertproblem. Von den Argumentfunktionen u bzw. v der Bilinearformen D und H verlangt man Stetigkeit im Grundgebiet B und stückweise Stetigkeit der ersten Ableitung.

Man kann nun die Eigenwerte E_n und die zugehörigen Eigenfunktionen v_n der Gleichung (2.29.) auf Grund der folgenden Minimumeigenschaft gewinnen:

Satz 1: Unter den zulässigen Funktionen ist diejenige, welche den Ausdruck D[u] bei der Nebenbedingung H[u]=1 zum Minimum macht, eine Eigenfunktion $\underline{v}_o$; der Minimumwert von D ist der zugehörige Eigenwert E_o. Stellen wir bei dem freien Minimumproblem außer der Normierungsbedingung H[u]=1 noch die weitere Nebenbedingung $H[u,\underline{v}_o]=o$, so ergibt sich als Lösung wiederum eine Eigenfunktion $\underline{v}_1$,und der Minimumwert $D[\underline{v}_1]=E_1$ ist der zugehörige Eigenwert. Allgemein wird sukzessive durch das Minimumproblem: D[u]=Minimum unter der Normierungsbedingung H[u]=1 und den Nebenbedingungen $H[u,v_i]=o$,(i=o,1,2,..n-1) eine Eigenfunktion $\underline{v}_n$ definiert, und der zugehörige Eigenwert E_n ist gleich dem Minimumwert $D[\underline{v}_n]$. Die so gewonnenen Eigenwerte genügen der Beziehung $E_{n-1}\leq E_n$ und wachsen unbeschränkt d.h. $\lim_{n\to\infty} E_n=\infty$, d.h. jeder Eigenwert hat eine endliche Vielfachheit und es können höchstens endlich viele Eigenwerte negativ sein. Statt D unter der Normierungsbedingung H[u]=1 zum Minimum zu machen, kann man unter Verzicht auf

diese Bedingung das Minimum des Quotienten D[u]/H[u] aufsuchen, wobei dann die Lösungsfunktionen nur bis auf einen beliebigen Proportionalitätsfaktor bestimmt sind.

Die in Satz 1 gegebene rekurrente Bestimmung des n-ten Eigenwertes und der zugehörigen Eigenfunktion kann durch eine unabhängige Charakterisierung des n-ten Eigenwertes und der n-ten Eigenfunktion ersetzt werden.

Satz 1': Es seien im Grundgebiet B n stetige Funktionen $w_0, w_1, \ldots w_{n-1}$ gegeben, und es sei $W\{w_0, \ldots, w_{n-1}\}$ das Minimum bzw. die untere Grenze aller Werte, welcher der Ausdruck D[u]/H[u] annehmen kann, wenn u irgend eine in B stetige und mit stückweise stetigen Ableitungen versehene Funktion ist, welche den Bedingungen

$$H[u, w_i] = 0 \qquad (i = 0, 1, \ldots, n-1)$$

genügt. Dann ist E_n gleich dem größten Wert, den diese untere Grenze W annehmen kann, wenn für $w_0, w_1, \ldots w_{n-1}$ alle zulässigen Funktionensysteme in Betracht gezogen werden. Dieses Maximum-Minimum wird erreicht für $u = v_n$ und $w_0 = v_0, w_1 = v_1, \ldots \ldots \ldots, w_{n-1} = v_{n-1}$.

Für das asymptotische Verhalten der Eigenwerte erhält man:

Satz 2: Bei großen Werten von n gilt für die asymptotische Berechnung der Eigenwerte

$$(2.37.) \qquad \lim_{n\to\infty} \pi^2 n^2 / E_n = \Big(\sum_{i=1}^{N} \int_0^{l_i} \Big(G_{mi} \frac{dF_i}{dx_i} P_i^{-1} \Big)^{1/2} dx_i \Big)^2 = \Big(\sum_{i=1}^{N} L_i \Big)^2$$

unabhängig von den Randbedingungen.

Die beiden folgenden Sätze sind besonders wichtig, denn sie garantieren die Entwicklung der Spannungsverteilung eines Neurons nach dem vollständigen System der Eigenfunktionen.

Satz 3: Das System der zum Quotienten $D[u]/H[u]$ gehörenden Eigenfunktion v_n ist vollständig, und zwar in dem Sinne, daß für jede stetige Funktion f und jede noch so kleine Größe $\varepsilon>0$ eine lineare Kombination von endlich vielen Eigenfunktionen

$$\alpha_o \underline{v}_o + \alpha_1 \underline{v}_1 + \ldots . \alpha_n \underline{v}_n = w_n$$

gebildet werden kann, für welche

$$H[f-w_n] < \varepsilon$$

wird. Die beste Approximation, d.h. der kleinste Wert von $H[f-w_n]$ wird bei den Fourierschen Entwicklungskoeffizienten

$$\alpha_i = H[f, \underline{v}_i] \qquad (2.38.)$$

erreicht; mit ihr gilt die Vollständigkeitsrelation

$$H[f] = \sum_{i=0}^{\infty} \alpha_i^2 \quad . \qquad (2.39.)$$

Für ein Paar von Funktionen f und b gilt die allgemeinere Vollständigkeitsrelation

$$H[f,b] = \sum_{i=0}^{\infty} H[f, \underline{v}_i] H[\underline{v}_i, b] \quad . \qquad (2.40.)$$

Satz 4: Jede im Grundgebiet stückweise stetige Funktion f mit quadratisch integrierbarer erster Ableitung lässt sich mit den Entwicklungskoeffizienten (2.38.) in eine Reihe $\sum_{i=0}^{\infty} \alpha_i \underline{v}_i$ nach Eigenfunktionen entwickeln, welche in allen von den Sprungstellen der Funktion freien abgeschlossenen Teilgebieten absolut und gleichmäßig konvergiert. An den Sprungstellen

stellt die Reihe das arithmetische Mittel des rechten und linken Grenzwertes dar, wenn die Sprungstelle nicht an einer dendritischen Verzweigungsstelle oder am Soma liegt.

Da Nullstellen von Eigenfunktionen an Verzweigungsstellen der Dendriten auftreten können, gilt im Gegensatz zum normalen Sturm-Liouvilleschen Problem für die Knoten der Eigenfunktionen die schwächere Feststellung:

Satz 5: Ordnet man die Eigenfunktionen nach wachsenden Eigenwerten, so ist für endliche Werte der Rückkopplungskonstanten β die O-te Eigenfunktion im Inneren des Grundgebietes B ohne Nullstellen und die n-te Eigenfunktion teilt das Grundgebiet in nicht mehr als n+1 Teilgebiete, in denen die Eigenfunktion ungleich Null ist. Im Falle der Spannungsklemme am Soma ($\beta \to -\infty$) zerfällt das Eigenwertproblem durch die zusätzliche Randbedingung u=o am Soma in M separate Eigenwertprobleme. Der oben zitierte Satz gilt dann entsprechend für diese separaten Eigenwertprobleme.

Wenn die Bedingungen des Eigenwertproblems abgeändert werden, sind gelegentlich bei der Überlegung, wie sich dann die Eigenwerte ändern, zwei einfache Prinzipien der Variationsrechnung nützlich:

1.) Durch eine Verschärfung der Bedingungen wird bei einem Minimumproblem der Wert des Minimums nicht kleiner, bzw. bei einer Milderung der Bedingungen fällt der Wert des Minimums oder wächst jedenfalls nicht.

2.) Wenn für denselben Bereich konkurrenzfähiger Funktionen u zwei Minimumprobleme vorliegen, und für jede Funktion

des Konkurrenzbereiches der zum Minimum zu machende Ausdruck beim ersten Problem nicht kleiner als beim zweiten ist, so ist auch das Minimum beim ersten nicht kleiner als beim zweiten. Wegen der Maximum-Minimum Eigenschaft der Eigenwerte erhält man gemäß der obigen Überlegung den

Satz 6: Werden die Koeffizienten a_i der Randbedingung oder die Funktionen P oder k überall gleichsinnig verändert, ändert sich der n-te Eigenwert im selben Sinne. Wird der Koeffizient ß verändert oder ist k für die gesamte Zellmembran gleich und $G_m \frac{dF}{dx}$ wird überall gleichsinnig verändert, so ändert sich der n-te Eigenwert im entgegengesetzten Sinne.

2.6. Das Anfangswertproblem

Mit Hilfe des Vollständigkeitssatzes und des Entwicklungssatzes aus dem vorhergehenden Abschnitt läßt sich nun die allgemeine Lösung der homogenen Gleichung (2.26.) bei vorgegebenem Anfangswert der Spannungsverteilung leicht angeben.

Stellt U(x,o)die Abweichung der Spannung vom Gleichgewichtszustand dar, so läßt sich dieser Anfangswert

$$U(x,o)=\sum_{i=o}^{\infty} A_i \underline{v}_i \qquad \text{mit } A_i=H[U(x,o)\underline{v}_i(x)] \text{ für } i=o,1,2,.....$$

nach den Eigenfunktionen entwickeln. Wegen der Linearität des Systems wird das zeitliche Verhalten der einzelnen Komponenten durch Gleichung (2.30.) bestimmt. Damit erhält man

(2.41.) $U(x,t)=\sum_{i=0}^{\infty} A_i \underline{v}_i(x)\mathrm{Exp}(-E_i t/\tau)$ für $t \geq 0$

als Lösung des Anfangswertproblems.

2.7. Die Lösung der inhomogenen Gleichung

Bei der Lösung der inhomogenen Differentialgleichungen (2.16.) und (2.18.) bzw. der kompakteren Gleichung (2.22.) geht man ähnlich vor. Die Funktion

(2.42.) $f(x,t)=-i(x,t)/G_m(x)=-i(x,t)F'(x)/\rho(x)$,

welche die Inhomogenität der Gleichung (2.22.) verursacht, stellt dabei den Quotienten aus einer lokalen, einwärts gerichteten Stromdichte i durch die Membran und der Funktion $G_m(x)$ dar. Die Lösungsfunktion U(x,t) und die Funktion f(x,t) werden nach Eigenfunktionen entwickelt. Man erhält

(2.43.) $U(x,t)=\sum_{i=0}^{\infty} A_i \underline{v}_i$ mit $A_i(t)=H[U(x,t)\underline{v}_i(x)]$

und

(2.44.) $f(x,t)=\sum_{i=0}^{\infty} \gamma_i \underline{v}_i$ mit $\gamma_i(t)=H[f(x,t),\underline{v}_i(x)]$.

Bildet man nun auf beiden Seiten der Gleichung (2.22.) das Skalarprodukt H mit einer Eigenfunktion $\underline{v}_n$, so erhält man unter Berücksichtigung von

$$H[A[U],\underline{v}_n] = H[U,A[\underline{v}_n]] = -E_n H[U,\underline{v}_n]$$

für die Entwicklungskoeffizienten A_n die Differentialgleichung

(2.45.) $\tau\dot{A}_n+E_n A_n(t)=\gamma_n(t)$.

Die Lösung dieser Gleichung ist

(2.46.) $A_n(t)= \tau^{-1}\int_0^\infty \mathrm{Exp}(-E_n t'/\tau)\gamma_n(t-t')dt'$

und damit stellt

(2.47.) $U(x,t)=\tau^{-1}\sum_{n=0}^{\infty} \underline{v}_n(x)\int_0^\infty \mathrm{Exp}(-E_n t'/\tau)H[f(y,t-t'),\underline{v}_n(y)]\,dt'$

die gesuchte Lösung der inhomogenen Gleichung dar.

2.7.1. Das Anfangswertproblem als ein Spezialfall

Wählt man für f(x,t) speziell die Funktion

$$f(x,t)=\tau u(x)\delta(t),$$

dann entspricht

$$u(x)= \lim_{\substack{t>0\\ t\to 0}} U(x,t)$$

der anfänglichen Spannungsverteilung. Setzt man diese Funktion f(x,t) in Gleichung ((2.47.) ein, so erhält man in Übereinstimmung mit Gleichung (2.41.)

$$U(x,t)= \sum_{n=0}^{\infty} \underline{v}_n(x)H[u(y),\underline{v}_n(y)]\mathrm{Exp}(-E_n t/\tau) \qquad \text{für } t\geq 0$$

als Lösung.

2.7.2. Die lokale Strominjektion

Eine lokale Strominjektion I(t) an der Stelle y der Membran in eine Nervenzelle, z.B. durch die Aktivierung einer einzelnen Synapse oder durch eine Strominjektion über eine Mikroelektrode, stellt einen wichtigen Spezialfall dar. Für die Funktion f(x,t) gilt dann nach den Gleichungen (2.42.) und (2.3.)

$$(2.48.) \quad f(x,t)=I(t)\,\tilde{\delta}(x-y)/\varrho(x),$$

wobei $\tilde{\delta}(x-y)$ eine Verallgemeinerung der üblichen δ-Funktion mit

$$(2.49.) \quad \tilde{\delta}(x-y)=\begin{cases}1 & \text{für } x=y=o \text{ (Soma)}\\ \delta(x_i-y_i) & \text{für } x=x_i, y=y_i\\ o & \text{sonst}\end{cases}$$

darstellt. Für jede stetige Funktion F ist dann

$$(2.50.) \quad F(x)=H[F(y),\tilde{\delta}(x-y)/\varrho(y)]$$

erfüllt, und man verifiziert durch Einsetzen in diese Gleichung leicht, daß sich diese Funktion als die Reihe

$$(2.51.) \quad \tilde{\delta}(x-y)=\varrho(y)\sum_{n=o}^{\infty}\underline{v}_n(x)\underline{v}_n(y)$$

darstellen läßt.

Morse und Feshbach [36, Kapitel 6] weisen darauf hin, daß eine solche Reihe nicht absolut konvergent ist und daher nur in denjenigen Fällen benutzt werden darf, bei denen die

Konvergenz durch eine nachfolgende Integration sichergestellt ist. Für die Entwicklungskoeffizienten γ_i aus Gleichung(2.44.) erhält man mit der Funktion f aus der Gleichung (2.48.)

(2.52.) $\gamma_i(t)=I(t)H[\tilde{\delta}(x-y)/\varrho(x),\underline{v}_i(x)]=I(t)\underline{v}_i(y).$

Mit Gleichung (2.47.) ergibt sich

(2.53.) $U(x,y,t)=\tau^{-1}\sum_{i=0}^{\infty}\underline{v}_i(x)\underline{v}_i(y)\int_0^{\infty}Exp(-E_i t'/\tau)I(t-t')dt$

als Lösung.

2.7.3. Die Greensche Funktion

Die Lösung G(x,y) des speziellen Gleichgewichtproblems

(2.54.) $O=A[G(x,y)]+\tilde{\delta}(x-y)/\varrho(x)$

wird als Greensche Funktion des Operators A bezeichnet. Durch das Ausführen der Integration in Gleichung (2.53.) für $I(t-t')=1$ erhält man

(2.55.) $G(x,y)=G(y,x)=\sum_{n=0}^{\infty}\underline{v}_n(x)\underline{v}_n(y)/E_n$

als Reihenentwicklung der Greenschen Funktion.

Mit Hilfe der Greenschen Funktion läßt sich eine lineare Gleichung, welche den Operator A enthält, leicht in eine dazu äquivalente Integralgleichung umformen. Aus der von einem Parameter E abhängigen Schar von Gleichungen

(2.56.) $O=A[U(x)]+EU(x)+f(x)$

erhält man zum Beispiel, wenn das Skalarprodukt H mit der Greenschen Funktion gebildet wird, wegen

$$H[A[U(x)],G(x,y)]=H[U(x),A[G(x,y)]]=-U(y)$$

(2.57.) $$U(y)=EH[U(x),G(x,y)]+H[f(x),G(x,y)]$$

als äquivalente Integralgleichung für die gesuchte Funktion U. Setzt man die Reihenentwicklung (2.55.) für die Greensche Funktion ein, so findet man

(2.58.) $$U(y)=\sum_{n=0}^{\infty} H[\underline{v}_n,f]\underline{v}_n(y)/(E_n-E)$$

als Lösung. Bei einem fest gewählten Wert von E besitzt entweder die zur Gleichung (2.56.) gehörende homogene Gleichung nur die identisch verschwindende Lösung, d.h. E ist kein Eigenwert dieser Gleichung; dann besitzt die Gleichung (2.56.) genau eine Lösung. Oder für einen Wert $E=E_n$ besitzt die homogene Gleichung eine nicht identisch verschwindende Lösung $\underline{v}_n$, d.h. E_n ist ein Eigenwert; dann ist für die Lösbarkeit der inhomogenen Gleichung das Bestehen der Relation

$$H[v_n,f]=o$$

für alle zum Eigenwert E_n gehörenden Eigenfunktionen v_n notwendig und hinreichend [9].

2.7.4. Das Spannungs-Zeit-Integral

Ist die Inhomogenität f(x,t) zeitlich begrenzt und das Integral

(2.59.) $$F(x)=\int_{-\infty}^{\infty} f(x,t)dt$$

existiert, dann existiert auch das Spannung-Zeit-Integral

(2.60.) $$W(x)=\int_{-\infty}^{\infty} U(x,t)dt$$

und auf beiden Seiten der inhomogenen Gleichung (2.22.) oder ihrer Lösung (2.47.) kann die entsprechende Integration ausgeführt werden. Die Gleichung (2.22.) geht dann in

$$o=A[W(x)]+F(x)$$

über, welche nach der Gleichung (2.58.) die Lösung

(2.61.) $$W(x)=\sum_{n=0}^{\infty} \underline{v}_n(x)H[F(y),\underline{v}_n(y)]/E_n$$

besitzt. Bei einer lokalen Strominjektion am Ort y ist

(2.48.) $$f(x,t)=I(t)\tilde{\delta}(x-y)/\varrho(x),$$

und man erhält mit

(2.62.) $$Q=\int_{-\infty}^{\infty} I(t)dt$$

(2.63.) $$W(x)=Q\sum_{n=0}^{\infty} \underline{v}_n(x)v_n(y)/E_n$$

als Lösung.

Durch Integration über die Zeit in der Lösung (2.47.) bzw. (2.53.) kann man unter Berücksichtigung der Integralumformung

$$(2.64.)\qquad \int_{-\infty}^{\infty} dt \int_{0}^{\infty} \mathrm{Exp}(-E_n t'/\tau) f(x,t-t')dt' = \int_{0}^{\infty} \mathrm{Exp}(-E_n t'/\tau)dt' \int_{-\infty}^{\infty} f(x,t)dt$$

$$= \tau E_n^{-1} \int_{-\infty}^{\infty} f(x,t)dt$$

die oben gewonnenen Ergebnisse auch direkt erhalten.

2.8. Eine stationäre stochastische Strominjektion

Für manche Untersuchungen ist es notwendig, eine stochastische Funktion f(x,t) als Inhomogenität in Gleichung (2.22.) zuzulassen. Viele Neurone des Zentralnervensystems stehen unter der dauernden Einwirkung erregender und hemmender Afferenzen. Die Stromdichte i(x,t) durch die Membran einer solchen Nervenzelle, welche auf Grund der synaptischen Prozesse entsteht, ist dann eine stochastische Funktion, d.h. auch die Funktion f(x,t) in Gleichung (2.42.) und die Spannung U(x,t) in Gleichung (2.47.) sind dann stochastiche Funktionen. Die stochastischen Schwankungen des Membranpotentials im Soma solcher Neurone werden häufig als "synaptisches Rauschen" bezeichnet.

Ich beschränke mich hier auf die Untersuchung von Vorgängen, bei denen die stochastische Funktion f(x,t) als stationär betrachtet werden kann. Die Funktion f(x,t) läßt sich dann in zwei Teile zerlegen

$$(2.65.)\qquad f(x,t) = \langle f(x,t)\rangle + [f(x,t) - \langle f(x,t)\rangle],$$

den Erwartungswert (bezüglich der Zeit) $\langle f(x,t)\rangle$, welcher

nur noch vom Ort abhängt und eine regellose Funktion, deren Erwartungswert Null ist. (Da f(x,t) stationär sein soll, entspricht der Erwartungswert dem zeitlichen Mittelwert). Entsprechend dazu zerfällt die Lösung U(x,t) in zwei Summanden, wobei das statische Problem mit den Methoden von Abschnitt 2.7.3. gelöst werden kann. Im Folgenden wird daher o.B.d.A. angenommen, daß f(x,t) den Erwartungswert

$$\langle f(x,t)\rangle = 0 \qquad (2.66.)$$

Null besitzt.

Nach der in [58] gegebenen Definition ist

$$\phi_{fg}(t') = \lim_{T\to\infty}(2T)^{-1}\int_{-T}^{T} f(t)g(t+t')\,dt \qquad (2.67.)$$

die Kreuzkorrelationsfunktion zweier stationärer stochastischer Funktionen f(t) und g(t). Als Autokorrelationsfunktion $\phi_{ff}(t')$ der Funktion f wird die entsprechende Funktion bezeichnet, in der g durch f ersetzt ist.* Für die Autokorrelationsfunktion $\phi_{UU}(t')$ der Membranspannung U(x,t) erhält man mit der Gleichung (2.47.)

*) Die Nomenklatur ist hierbei leider nicht einheitlich. Häufig wird die Funktion $\phi_{fg}(t') - \langle f\rangle\langle g\rangle$ als Kovarianzfunktion bezeichnet. Im Gegensatz zu der obigen Definition bezeichnen manche Autoren z.B. eine Autokovarianzfunktion, welche noch durch die Varianz dividiert wurde als Autokorrelationsfunktion.

$$\phi_{UU}(t') = \tau^{-2} \sum_{n,m=o}^{\infty} \underline{v}_n(x)\underline{v}_m(x) \int_0^{\infty} \mathrm{Exp}(-E_n t/\tau) \int_0^{\infty} \mathrm{Exp}(-E_m \tilde{t}/\tau) F_{nm}(t'+t-\tilde{t}) dt d\tilde{t},$$

wobei $F_{nm}(t')$ die Kreuzkorrelationsfunktion

$$(2.68.) \quad F_{nm}(t') = \lim_{T\to\infty} (2T)^{-1} \int_{-T}^{T} H[f(y,t), \underline{v}_n(y)] H[f(z,t+t'), \underline{v}_m(z)] dt$$

bezeichnet. Nach der Substitution $\tilde{t}=t+t''$ kann eine der Integrationen ausgeführt werden, und es ergibt sich

$$(2.69.) \quad \phi_{UU}(t') = \tau^{-1} \sum_{n,m=o}^{\infty} \underline{v}_n(x)\underline{v}_m(x)(E_m+E_n)^{-1} \int_{-\infty}^{\infty} \mathrm{Exp}(-E_m|t''|/\tau) F_{nm}(t'-t'') dt''$$

für die Autokorrelationsfunktion der Spannung am Ort x.

Macht man für die Kreuzkorrelation der Funktionen f(y,t) und f(z,t) den Ansatz

$$(2.69.) \quad \phi_{ff}(y,z,t') = \tilde{\delta}(y-z) S(y) R_{II}(t') (G_m(y)\rho(y))^{-1},$$

dann erhält man

$$(2.68'.) \quad F_{nm}(t') = H[\underline{v}_n(y), \underline{v}_m(y) S(y)/G_m(y)] R_{II}(t').$$

Dieser Ansatz dient dabei als einfache Näherung für die exakte Korrelationsfunktion. Er beinhaltet die folgenden Annahmen:

1.) Die auf die Flächeneinheit bezogene Autokorrelationsfunktion $S(y)R_{II}(t')$ des lokalen synaptischen Stromes hat überall an der Nervenzelle dieselbe Form $R_{II}(t')$, (welche die Normierung $\int_{-\infty}^{\infty} R_{II}(t')dt' = 1$ besitzt.) $S(y)$ beschreibt die lokale Stärke dieser Autokorrelationsfunktion.

2.) Die synaptischen Ströme für zwei an verschiedenen Stellen einer Nervenzelle liegenden Synapsen sind nicht miteinander korreliert.

Diese zweite Annahme ist sicherlich nur näherungsweise erfüllt, da ein afferentes Axon sich häufig verzweigt und an verschiedenen Stellen der Nervenzelle "en passant" Synapsen und terminale Synapsen ausbilden kann, deren synaptischer Strom selbstverständlich korreliert ist.

Wird über eine Mikroelektrode am Ort y ein regelloser stationärer Strom I(t) in das Neuron injiziert, dann erhält man mit Gleichung (2.53.) für die Kreuzkorrelationsfunktion dieses Stromes mit der Spannung an Ort x

$$(2.70.)\quad \phi_{IU}(t')=\tau^{-1}\sum_{n=0}^{\infty}\underline{v}_n(x)\underline{v}_n(y)\int_0^{\infty}\mathrm{Exp}(-E_n t/\tau)\phi_{II}(t'-t)dt$$

und für die Autokorrelationsfunktion der Spannung

(2.71.)

$$\phi_{UU}(t')=\tau^{-1}\sum_{m,n=0}^{\infty}\underline{v}_m(x)\underline{v}_m(y)\underline{v}_n(x)\underline{v}_n(y)(E_m+E_n)^{-1}\int_{-\infty}^{\infty}\mathrm{Exp}(-E_m|t|/\tau)\phi_{II}(t'-t)dt\ .$$

Stellt der injizierte Strom ein "weißes Rauschen" mit der spektralen Leistungsdichte S_o dar, dann ist die Autokorrelationsfunktion des Stromes [58]

$$(2.72.)\qquad \phi_{II}(t')=\pi S_o\delta(t')\ ,$$

und die Kreuzkorrelationsfunktion zwischen Strom und Spannung ist proportional zur Impulsreaktionsfunktion (Gewichtsfunktion)

(2.73.) $$G(x,y,t)=\tau^{-1}\sum_{n=0}^{\infty} \underline{v}_n(x)\underline{v}_n(y)\mathrm{Exp}(-E_n t/\tau)$$

der Strom-Spannungs Beziehung.

2.9. Eine Verallgemeinerung der bisher gewonnenen Ergebnisse

Am Ende des Abschnittes 2.3. wurde die Einschränkung gemacht, daß nur zeitunabhängige relative Leitfähigkeiten behandelt werden. Damit stellt die Nervenzelle ein zeitinvariantes lineares System dar. In diesem Abschnitt sollen die bisher gewonnenen Ergebnisse verallgemeinert werden, für eine relative Leitfähigkeit

(2.74.) $$k(x,t)=k_1(x)+k_2(t) \quad ,$$

welche sich als Summe einer nur vom Ort und einer nur von der Zeit abhängigen Funktion darstellen läßt. Die zu untersuchende Gleichung ist jetzt also

(2.75.) $$\tau\dot{V}(x,t)=A[V]+k_2(t)V(x,t)+f(x,t)$$

mit den üblichen Randbedingungen. Für V wird der Ansatz

(2.76.) $$V(x,t)=U(x,t)\mathrm{Exp}(g(t)/\tau)$$

gemacht, wobei

(2.77.) $$g(t)=\int_{t_o}^{t} k_2(t')\,dt'$$

eine Stammfunktion von $k_2(t)$ ist. Setzt man Gleichung (2.76.) in die Gleichung(2.75.) ein und multipliziert die entstehende Gleichung mit $Exp(-g(t)/\tau)$, so ergibt sich die bereits ausführlich behandelte Gleichung

(2.22.) $$\tau\dot{U}(x,t)=A[U]+\tilde{f}(x,t)$$

für U, wobei die Abkürzung

(2.78.) $$\tilde{f}(x,t)=f(x,t)Exp(-g(t)/\tau)$$

verwendet wurde. Es sind also für relative Leitfähigkeiten mit dieser speziellen Art von Zeitabhängigkeit sämtliche Ergebnisse der vorhergehenden Abschnitte entsprechend anwendbar.

3. Die Eigenwerte und Eigenfunktionen

Im vorigen Kapitel wurde eine mathematische Beschreibung für elektrotonische Spannungsausbreitung in einer Nervenzelle dargestellt. Es zeigte sich, daß die Eigenfunktionen und Eigenwerte des entsprechenden Eigenwertproblems dabei eine besondere Rolle spielen, denn die Lösungen des Anfangswertproblems, des Gleichgewichtproblems und die allgemeine Lösung der inhomogenen Gleichung (2.22.) lassen sich leicht als Reihenentwicklung nach Eigenfunktionen angeben. Um einen Vergleich zwischen den berechneten und gemessenen Werten möglich zu machen, müssen jedoch die Eigenwerte (EW) und Eigenfunktionen (EF) bestimmt werden können. Mit dieser Aufgabe und damit zusammenhängenden Fragen beschäftigt sich dieses Kapitel.

Zunächst sollen hierzu einige praktische Gesichtspunkte erörtert werden.

1.) Die Spannungsverteilung in einer Nervenzelle ist experimentell praktisch nicht beobachtbar, denn dazu wäre es notwendig,die Spannung an möglichst vielen Punkten des Dendritenbaumes zu messen. Im Normalfall steht jedoch nur eine Mikroelektrode im Zellkörper für die Spannungsmessung zur Verfügung. Die Nervenzelle selbst stellt einen Tiefpass mit verteilten Parametern dar. Die Reihenentwicklung nach Eigenfunktionen zeigt, daß ein Neuron formal auch als eine Parallelschaltung von unendlich vielen Tiefpässen erster Ordnung betrachtet werden kann, wobei die jeweilige Zeitkonstante (und die Gewichtung) mit wachsenden Eigenwerten E_n abnimmt. Das

zeitliche Auflösungsvermögen der Spannungsmessung ist vor allem durch die bandbegrenzenden Eigenschaften der Mikroelektrode stark eingeschränkt, denn die Mikroelektrode stellt, auf Grund ihrer physikalischen Eigenschaften, selbst einen Tiefpass dar. Die Zeitkonstante der Elektrode ist dabei nur etwa 20 bis 100 mal kleiner als die größte Zeitkonstante des Neurons. Daher können bei der Spannungsmessung in einer Nervenzelle nur die niedrigen Komponenten verzerrungsfrei registriert werden. Dabei tragen nur solche Komponenten wesentlich zur gemessenen Spannung bei, für die der Betrag der Eigenfunktion am Ort der Elektrode nicht zu klein ist. Beim Vergleich zwischen theoretischen und experimentell gewonnenen Daten interessieren daher meist nur die Eigenfunktionen zu Eigenwerten kleiner als 100, deren Betrag am Soma (im Vergleich zu anderen Eigenfunktionen) nicht zu klein ist.

2.) Um eine Eigenfunktion und den dazugehörigen Eigenwert zu bestimmen, müssen die Eigenwertgleichungen (2.16') und (2.18.) unter Betrachtung der Verzweigungs- und Randbedingungen gelöst werden. In diesen Eigenwertgleichungen kommt jedoch die relative Leitfähigkeit k(x) der Nervenzelle vor, deren Ortsabhängigkeit unbekannt ist. Sie soll, soweit dies möglich ist, aus den experimentellen Daten ermittelt werden. Es ist daher sinnvoll, bei der Berechnung der Eigenfunktionen zunächst anzunehmen, daß die relative Leitfähigkeit k(x)=1 d.h. unabhängig vom Ort ist. Die Störungstheorie liefert dann einen Zusammenhang zwischen den für k(x)=1 berechneten, und den echten Eigenwerten und Eigenfunktionen.

3.) Will man die Eigenwerte und Eigenfunktionen für $k(x)=1$ berechnen, so benötigt man zunächst die geometrischen Abmessungen der entsprechenden Nervenzelle. Diese Abmessungen müssen aus histologischen Untersuchungen ermittelt werden. In Abschnitt 3.2. wird ein Verfahren zur Berechnung der EW und EF erläutert. An den vielen Verzweigungen der Dendriten muß jeweils die Stetigkeit der Funktion und die Erhaltung des dendritischen Längsstromes berücksichtigt werden, was die Berechnung umständlich und die Eigenfunktionen unübersichtlich macht. Erfüllen die geometrischen Abmessungen eines Dendritenbaumes gewisse Bedingungen, so vereinfacht sich diese Berechnung wesentlich. Unter diesen Umständen ist die Spannungsverteilung entlang des Dendritenbaumes in gewisser Weise äquivalent zur Spannungsverteilung an einem einzigen Membranzylinder. Dieses von Rall [42] entwickelte "Modell des äquivalenten Membranzylinders" ist bei qualitativen Oberlegungen und groben Abschätzungen sehr nützlich. Es wird daher im nächsten Abschnitt in einer etwas verallgemeinerten Form erläutert und die EW und EF für einen äquivalenten Membranzylinder werden angegeben. Reale Nervenzellen erfüllen jedoch die oben erwähnten Bedingungen nicht alle. Es ist deshalb notwendig, daß man bei sämtlichen quantitativen Auswertungen die geometrischen Abmessungen der Dendritenbäume alle berücksichtigt.

3.1. Transformation der Variablen und das Modell des äquivalenten Zylinders.

Für manche Betrachtungen ist es nützlich, daß durch eine Transformation der Variablen die Bilinearformen H und D und die homogenen Gleichungen auf eine einfachere Normalform gebracht werden können. Dazu werden zunächst die Funktionen

$$\lambda_i(x_i)=\{P_i(x_i)/\rho_i(x_i)\}^{1/2} \qquad i=1,2,\ldots,N \tag{3.1.}$$

$$h_i(x_i)=\{P_i(x_i)\rho_i(x_i)\}^{1/4} \tag{3.2.}$$

definiert, welche die Beziehungen

$$P_i=h_i^2\lambda_i \quad \text{und} \quad \rho_i=h_i^2/\lambda_i \tag{3.3.}$$

erfüllen. Die Transformation der abhängigen und der unabhängigen Variablen wird durch

$$\tilde{U}_i=h_iU_i \quad \text{für } i=1,2,\ldots,N; \quad \tilde{U}(o,t)=U(o,t) \tag{3.4.}$$

bzw.

$$z_i=\int_0^{x_i} dx_i/\lambda_i \quad \text{mit } L_i=\int_0^{l_i} dx_i/\lambda_i \quad \text{für } i=1,2,\ldots,N \tag{3.5.}$$

gegeben. L_i wird dabei als elektrotonische Länge, z_i als elektrotonischer Abstand und λ_i als charakteristische Länge (Längskonstante) bezeichnet.

Schreibt man für die Ableitung nach der neuen Variablen z der Einfachheit halber nur einen "Strich", so erhält man für den

Längsstrom im Dendritenabschnitt j

$$(3.6.)\qquad I_j=-P_j\frac{dU_j}{dx_j}=-h_j^2U_j'=-h_j\tilde{U}_j'+h_j'\tilde{U}_j$$

und für die Bilinearformen

$$(3.7.)\qquad \tilde{H}[\tilde{U},\tilde{V}]=H[U,V]=\rho(o)\tilde{U}(o)\tilde{V}(o)+\sum_{i=1}^{N}\int_o^{L_i}\tilde{U}_i\tilde{V}_i\,dz_i$$

und

$$(3.8.)\qquad \tilde{D}[\tilde{U},\tilde{V}]=D[U,V]=\sum_{i=1}^{N}\int_o^{L_i}\{(\tilde{U}_i'-\tilde{U}_ih_i'/h_i)(\tilde{V}_i'-V_ih_i'/h_i)+$$

$$+k_i\tilde{U}_i\tilde{V}_i\}dzi+(k(o)\rho(o)-\beta)\tilde{U}(o)\tilde{V}(o)+$$

$$+\sum_{j=K}^{N}a_j\tilde{U}_j\tilde{V}_j/h_j^2\Big|_{z_j=L_j}$$

bzw. nach partieller Integration

$$(3.8'.)\qquad \tilde{D}[\tilde{U},\tilde{V}]=\sum_{i=1}^{N}\{-\int_o^{L_i}\tilde{U}_i[\tilde{V}_i''-V_i(k_i+h_i''/h_i)]dz_i+$$

$$+\tilde{U}_i(\tilde{V}_i'-\tilde{V}_ih_i'/h_i)\Big|_o^{L_i}\}+(k(o)\rho(o)-\beta)\tilde{U}(o)\tilde{V}(o)+$$

$$+\sum_{j=K}^{N}a_j\tilde{U}_j\tilde{V}_j/h_j^2\Big|_{z_j=L_j}.$$

Transformiert man die homogenen Gleichungen entsprechend, oder leitet man die transformierten Gleichungen aus der Funktionalgleichung (2.26.) mit Hilfe der Ausdrücke (3.7.) und (3.8'.) her, dann ergibt sich

$$(3.9.)\qquad \tau\dot{\tilde{V}}_i=\tilde{V}_i''-(k_i+h_i''/h_i)\tilde{V}_i \qquad \text{für } i=1,2,\ldots,N$$

als Differentialgleichung und

(3.10.) $$\tau\dot{\tilde{V}}(o,t)\rho(o)=[\beta-k(o)\rho(o)]\tilde{V}(o,t)+\sum_{j=1}^{M}(h_j\tilde{V}_j'-\tilde{V}_jh_j')\Big|_{z_j=o}$$

als Somagleichung. Wenn ein Dendritenabschnitt n sich in die Abschnitte i und j verzweigt, bleibt der Längsstrom an der Verzweigungsstelle erhalten,

(3.11.) $$h_n\tilde{V}_n'-\tilde{V}_nh_n'\Big|_{z_n=L_n}=h_i\tilde{V}_i'-\tilde{V}_ih_i'\Big|_{z_i=o}+h_j\tilde{V}_j'-\tilde{V}_jh_j'\Big|_{z_j=o}$$

und die Stetigkeit des Potentials wird durch

(3.12.) $$\tilde{V}_n/h_n\Big|_{z_n=L_n}=\tilde{V}_i/h_i\Big|_{z_i=o}=\tilde{V}_j/h_j\Big|_{z_j=o}$$

gewährleistet, d.h. $\tilde{V}$ ist an der Verzweigungsstelle nicht stetig. An den Enddendriten stellt dann

(3.13.) $$h_j^2\tilde{V}_j'-\tilde{V}_j(h_j'h_j-a_j)\Big|_{z_j=L_j}=o \qquad \text{für } j=K,K+1,.....,N$$

die entsprechende Randbedingung dar.

Für einen Membranzylinder i mit konstantem Radius r_i, dessen spezifische Kapazität unabhängig vom Ort ist, (d.h. $b_i(z_i)=1$) erhält man

(3.14.) $$\lambda_i^2=r_i(2g_mR_a)\ ,$$

und auch h_i ist unabhängig vom Ort, d.h. $h_i'=h_j''=o$.
Verwendet man zweckmäßigerweise wieder die Spannung V_i als abhängige Variable, so ergibt sich

(3.15.) $\tau\dot{V}_i=V_i''-k_iV_i$ mit $z_i=x_i/\lambda_i$

als entsprechende homogene Gleichung. Ist auch noch die Leitfähigkeit der Membran unabhängig vom Ort, d.h. $k_i(z_i)=1$, dann erhält man die bekannte Kabelgleichung

(3.15'.) $\tau\dot{V}_i=V_i''-V_i$,

für die zuerst von Hodgkin und Rushton [20] und Davis und Lorente de Nô [10] spezielle Lösungen hergeleitet wurden.

3.1.1. Die Konstruktion eines äquivalenten Zylinders

Wenn sich ein Dendritenabschnitt n in zwei Enddendriten $i,j \in\{K,K+1,\ldots,N\}$ gleicher elektrotonischer Länge

(3.16.) $L_j=L_i$

verzweigt und die Enddendriten die Bedingungen

(3.17.) $h_j(z)=c\cdot h_i(z)$ mit $o<c=$konstant ,

(3.18.) $k_j(z)=k_i(z)$,

(3.19.) $a_j/h_j^2(L_j)=a_i/h_i^2(L_i)=B$

erfüllen, dann gewährleisten die Gleichungen (3.16.),(3.17.), (3.18.) und (3.19.), daß für die beiden Enddendriten die selbe Differentialgleichung gilt, und die Enddendriten nach derselben elektrotonischen Länge mit derselben Randbedingung abgeschlossen sind. Man zerlegt nun die Spannung in eine "symmetrische" und eine "antisymmetrische" Komponente, welche beide die Randbedingungen erfüllen, d.h. es ist

(3.20.) $V_i=V_{si}+V_{ai}$; $V_j=V_{sj}+V_{aj}$

mit

(3.21.) $V_{si}=V_{sj}$; $V_{ai}=-c^2V_{aj}$

bzw.

(3.21'.) $c\tilde{V}_{si}=\tilde{V}_{sj}$; $\tilde{V}_{ai}=-c\tilde{V}_{aj}$

mit

(3.22.) $\tilde{V}_{si}=(\tilde{V}_i+c\tilde{V}_j)/(1+c^2)$; $\tilde{V}_{ai}=c(c\tilde{V}_i-\tilde{V}_j)/(1+c^2)$.

Die antisymmetrischen Komponenten verschwinden an der Verzweigung

(3.23.) $0=V_{ai}\Big|_{z_i=0} \qquad =V_{aj}\Big|_{z_j=0}$

und ihr Beitrag zu einem Längsstrom im Dendritenabschnitt n ist wegen

$$0=-h_i^2V'_{ai}\Big|_{z_i=0} \qquad -h_j^2V'_{aj}\Big|_{z_j=0}$$

gleich Null. Die damit verbundene Spannung verschwindet also im ganzen restlichen Teil der Nervenzelle und die allgemeine Lösung der antisymmetrischen Komponente kann separat berechnet werden. An der Verzweigungsstelle gilt für die symmetri-

sche Komponente die Stetigkeitsbedingung

(3.25.) $$V_n(L_n,t)=V_{si}(o,t)=V_{sj}(o,t)$$

und die Erhaltung für den dendritischen Längsstrom

(3.26.) $$-h_n^2V_n' \Big|_{z_n=L_n} = -(h_i^2+h_j^2)V_{si}' \Big|_{z_i=o} = -h_i^2(1+c)V_{si}' \Big|_{z_i=o} .$$

Sind an der Verzweigung die Bedingungen

(3.27.) $$h_n(L_n)=h_i(o)(1+c^2)^{1/2}$$

und

(3.27'.) $$h_n'(L_n)=h_n'(o)(1+c^2)^{1/2}$$

erfüllt, so läßt sich (für die symmetrische Komponente in den Enddendriten i und j) der Dendritenabschnitt n einfach um die Länge L_i fortsetzen. Definiert man nämlich

(3.28.) $$L_m=L_n+L_i$$

und

(3.29.) $$z_m=\begin{cases} z_n \\ z_i \end{cases} ; \; k_m=\begin{cases} k_n \\ k_i \end{cases} ; \; h_m=\begin{cases} h_n \\ h_i(1+c^2)^{1/2} \end{cases} ;$$

$$\tilde{V}_m=\begin{cases} \tilde{V}_n \\ \tilde{V}_{si}(1+c^2)^{1/2} \end{cases} \quad \text{für} \quad \begin{matrix} o\leq z_m\leq L_n \\ L_n\leq z_m\leq L_n+L_i \end{matrix} ,$$

so erfüllt $\tilde{V}_m$ die Gleichung

$$\tau\dot{\tilde{V}}_m=\tilde{V}_m''-(k_m+h_m''/h_m)\tilde{V}_m$$

mit der Randbedingung

(3.30.) $$0=\tilde{V}_m'-\tilde{V}_m(h_m'/h_m-B)\Big|_{z_m=L_m} \quad ;$$

d.h. der Dendritenabschnitt n ist zusammen mit den Enddendriten i und j äquivalent zu einem fiktiven Enddendriten m.

Diese Zerlegung der allgemeinen Lösung bzw. Konstruktion weiterer "äquivalenter Dendriten" kann nun fortgeführt werden, solange die Dendritenabschnitte (bzw. die bereits konstruierten äquivalenten Dendriten) an der untersuchten Verzweigungsstelle die entsprechenden Bedingungen (3.16.), (3.17.), (3.19.), (3.27.) und (3.27'.) erfüllen. Im Idealfall läßt sich der gesamte Dendritenbaum auf M den Stammdendriten zugeordnete, äquivalente Dendriten reduzieren, welche ihrerseits alle die entsprechenden Bedingungen (3.16.), (3.17.), (3.18.) und (3.19.) erfüllen. Die allgemeine Lösung dieses Problems kann dann auf ähnliche Weise in eine symmetrische und antisymmetrische Lösung zerlegt werden. Für die antisymmetrische Komponente ist am Soma die Spannung und die Summe der dendritischen Längsströme gleich Null, und für die symmetrische Komponente erhält man die Gleichungen

(3.9'.) $$\tau\dot{\tilde{V}}=\tilde{V}''-(k+h''/h)\tilde{V} \qquad \text{für } o\leq z\leq L \ ,$$

(3.10'.) $$\tau\dot{\tilde{V}}(o,t)\rho(o)=(\beta-k(o)\rho(o))\tilde{V}(o,t)+(h\tilde{V}'-h'\tilde{V})\Big|_{z=L}$$

und die Randbedingung

(3.30'.) $$0=\tilde{V}'-(h'/h-B)\tilde{V}\Big|_{z=L} \quad .$$

Dabei ist L die Summe der elektrotonischen Längen vom Soma zum Ende eines beliebigen Enddendriten,

$$(3.31.) \qquad h=(\sum_n h_n^2)^{1/2},$$

wobei die Summe über die Dendriten beim jeweils gleichen elektrotonischen Abstand z vom Soma zu bilden ist, und $V(z,t)=\tilde{V}(z,t)/h(z)$. Ist J die Anzahl der dendritischen Verzweigungspunkte (inklusive Soma), dann zerfällt die allgemeine Lösung in J antisymmetrische und eine symmetrische Komponente.

Ist in den einzelnen Dendritenabschnitten h_i nicht vom Ort abhängig, so verwendet man zweckmäßigerweise statt $\tilde{V}_i$ die echte Spannung V_i. Stellen die Dendritenabschnitte jeweils Kreiszylinder mit dem konstanten Radius r_i dar, und ist die spezifische Kapazität unabhängig vom Ort, dann sind die Bedingungen (3.17.) und (3.27'.) automatisch erfüllt, und es ist auf Grund der Definition (3.2.)

$$(3.32.) \qquad h_i^4=2\pi^2 r_i^3 g_m/R_a \ .$$

Die Bedingung (3.27.) vereinfacht sich zu

$$r_n^{3/2}=r_i^{3/2}+r_j^{3/2}$$

und die Gleichung (3.31.) zu

$$r^{3/2}=\sum_n r_n^{3/2} \ .$$

Der äquivalente Dendrit kann dann als äquivalenter Zylinder bezeichnet werden, wenn an sämtlichen Verzweigungsstellen auch die Bedingungen(3.16.),(3.18.) und (3.19.) wieder erfüllt sind.

Für die Entwicklung nach Eigenfunktionen gilt genau dasselbe. Entsprechend der Zerlegung der allgemeinen Lösung in J antisymmetrische und eine symmetrische Komponente erhält man J+1 separat lösbare Eigenwertprobleme. Die antisymmetrische Komponente, welche den M "äquivalenten Stammdendriten" zugeordnet ist, führt auf ein Eigenwertproblem, bei dem jeder EW M-1-fach entartet ist, d.h. zu jedem Eigenwert gibt es M-1 linear unabhängige Eigenfunktionen. Die restlichen antisymmetrischen Komponenten führen auf normale Sturm-Liouvillesche Eigenwertprobleme und die symmetrische Komponente auf ein den Gleichungen (3.9'.), (3.10'.) und (3.10'.) zugeordnetes Eigenwertproblem. Selbstverständlich kann man die entsprechenden Umformungen auch in den Bilinearformen D und H vornehmen, welche dann jeweils in eine Summe aus J+1 einfacheren Bilinearformen übergehen.

Wird die allgemeine Lösung der inhomogenen Gleichungen untersucht, so lassen sich auch die Komponenten $f_i(z,t)$ bzw. $\tilde{f}_i(z,t)=f_i(z,t)h_i(z)$ der Inhomogenität an jeder Verzweigungsstelle der Dendriten, genau wie die Spannungen V_i bzw. $\tilde{V}_i$ in den Gleichungen (3.20.) und (3.21.) bzw. (3.21'.) und (3.22.), in eine symmetrische und eine antisymmetrische Komponente aufspalten. Auch die J inhomogenen Gleichungen für die antisymmetrischen Komponenten und die Gleichung für die eine symmetrische Komponente, welche man durch diese Zerlegung erhält,

können separat gelöst werden.

Die Möglichkeit zur Aufspaltung des allgemeinen Problems besitzt mehrere Vorteile.

1.) Die allgemeine Lösung besitzt auf Grund dieser Zerlegung eine übersichtliche Struktur.

2.) Die Teilprobleme sind mathematisch einfacher, weil die Komplikation durch die Verzweigung der Dendriten entfällt.

3.) Über eine Mikroelektrode im Zellkörper einer Nervenzelle, deren Dendritenbaum sich zu einem äquivalenten Dendriten reduzieren läßt, kann weder die Spannung von antisymmetrischen Lösungskomponenten registriert, noch durch Strominjektion beeinflußt werden, da sämtliche antisymmetrischen Lösungen am Soma Null sind. Für viele Überlegungen sind daher solche Lösungen irrelevant und man kann sich auf die Untersuchung der symmetrischen Lösung beschränken.

4.) Auch für die Behandlung realer Neurone, deren Dendritenbaum nicht auf einen einzigen äquivalenten Dendriten reduziert werden kann, sind die oben durchgeführten Symmetriebetrachtungen nützlich. Stellt man sich nämlich vor, daß die reale Nervenzelle aus einem "idealen Neuron" durch eine stetige Änderung von Parametern (wie geometrische Abmessungen, Parameter in den Randbedingungen oder die relative Leitfähigkeit) hervorgeht, dann werden bei dieser Änderung auch die entsprechenden Lösungsfunktionen stetig verändert. Dieser Sachverhalt kann bei qualitativen Überlegungen hilfreich sein. Zum Beispiel wird eine Lösungskomponente, welche aus einer antisymmetrischen

Komponente hervorgeht, am Soma im allgemeinen nicht mehr den Wert Null, aber einen relativ kleinen Betrag besitzen.

3.1.2. Das Eigensystem eines äquivalenten Membranzylinders.

Lässt sich der gesamte Dendritenbaum einer Nervenzelle auf einen am Ende verschlossen äquivalenten Dendriten reduzieren, so gilt für die symmetrische Lösung die Eigenwertgleichung

(3.33.) $0=\tilde{v}''(z)+(E-k(z)-h''/h)\tilde{v}(z)$ für $o\leq z\leq L$

mit der Somagleichung

(3.34.) $0=(\beta+(E-k(o))\rho(o))\tilde{v}(o)/h(o)+h(o)\tilde{v}'(o)-h'(o)v(o)$

und der Randbedingung

(3.35.) $0=\tilde{v}'(L)+\tilde{v}(L)p$ mit $p=-h'(L)/h(L)$.

Die Gleichung (3.33.) ist einfach zu lösen wenn

$$a=k(z)+h''/h$$

unabhängig vom Ort ist. Beschränkt man sich auf diesen Fall und setzt

(3.36.) $d^2=E-a=E-k-h''/h$

dann erhält man für $d^2>o$

$$\tilde{v}(z)=A(\cos d(L-z)+q\cdot\sin d(L-z)) \tag{3.37.}$$

als allgemeine Lösung der Gleichung (3.33.). Setzt man diese Lösung in die Randbedingung (3.35.) ein, dann erhält man

$$q=p/d$$

d.h.

$$\tilde{v}(z)=A(\cos d(L-z)+pd^{-1}\cdot\sin d(L-z)) . \tag{3.37'.}$$

Die Somagleichung (3.34.) lässt sich mit den Abkürzungen

$$\varepsilon=\rho(o)(h^2(o)L)^{-1}$$

und

$$\xi=L\{\beta h(o)^{-2}+L(a-k(o))\varepsilon-h'(o)/h(o)\}$$

in

$$-L\tilde{v}'(o)=(\xi+\varepsilon(Ld)^2)\tilde{v}(o) \tag{3.34'.}$$

umformen. Setzt man die Lösung (3.37'.) ein, so ergibt sich

$$\xi=-\varepsilon(Ld)^2+(-dL\cdot\sin dL+pL\cdot\cos dL)/(\cos dL+pL(dL)^{-1}\sin dL) \tag{3.38.}$$

als transzendente Gleichung zur Bestimmung von $(dL)^2$. Möglicherweise gibt es einen Eigenwert, für den $d^2<o$ ist. Für diesen Eigenwert setzt man

$$d=i\tilde{d} \qquad \text{d.h. } d^2=-\tilde{d}^2$$

und erhält aus der Lösung (3.38'.)

$$\tilde{v}(z)=A(\cosh \tilde{d}(L-z)+p\tilde{d}^{-1}\sinh \tilde{d}(L-z)) \tag{3.37''.}$$

und aus Gleichung (3.38.) entsprechend

(3.38'.) $\xi=\varepsilon(Ld)^2+(\tilde{dL}\cdot\sinh\tilde{dL}+pL\cdot\cosh\tilde{dL})/(\cosh\tilde{dL}+pL(\tilde{dL})^{-1}\cdot\sinh\tilde{dL})$

als transzendente Gleichung zur Bestimmung von $(\tilde{dL})^2$.

Die Lösungen der transzendenten Gleichung (3.38.) lassen sich nur für einen Spezialfall explizit angeben. Beschränkt man sich auf die Untersuchung eines am Ende verschlossenen äquivalenten Dendriten mit konstanter relativer Leitfähigkeit $(k(z)=1)$, ohne Soma $(\varepsilon=o)$ und ohne Rückkoppelung $(\beta=o)$, für den die Funktion

(3.39.) $h(z)=b\cdot Exp[p(L-z)]$ mit $b>o$

gilt, so erhält man als Lösungen der Gleichung

(3.38''.) $pL=(dL\cdot\sin dL+pL\cdot\cos dL)/(\cos dL+pL(dL)^{-1}\cdot\sin dL)$

$d_o^2=-p^2$

$(d_nL)^2=(n\pi)^2$ für $n=1,2,.....$.

Die Eigenwerte $E_n=1+p^2+d_n^2$ sind dann

(3.40.) $E_o=1$

$E_n=1+p^2+(n\pi/L)^2$ für $n>o$,

und die Eigenfunktionen ergeben sich zu

$\tilde{v}_o(z)=A_oExp[p(L-z)]$

$\tilde{v}_n(z)=A_n(\cos d_n(L-z)+pd_n^{-1}\cdot\sin d_n(L-z))$ für $n>o$.

Berücksichtigt man die Normierungsbedingung $\int_o^L\tilde{v}_n^2dz=1$ und die

Eigenschaft $\underline{v}_n(z)=\tilde{\underline{v}}_n(z)/h(z)$, so erhält man

(3.41.)
$$\underline{v}_o(z)=[2p/(\mathrm{Exp}(2pL)-1)]^{1/2}b^{-1}$$
$$\underline{v}_n(z)=[2L^{-1}/(1+(pL/n\pi)^2)]^{1/2}b^{-1}(\cos zn\pi/L-pL(n\pi)^{-1}\sin zn\pi/L).$$
$$\mathrm{Exp}(p(z-L)) \qquad \text{für } n>o$$

als normiertes Orthogonalsystem der Eigenlösungen.

Für die Berechnung der EW und EF einer antisymmetrischen Komponente geht man entsprechend vor. Der einzige Unterschied besteht darin, daß anstatt Gleichung (3.34'.) am Verzweigungspunkt der Dendriten die Randbedingung $\tilde{v}(o)=o$ erfüllt werden muß.

Vollzieht man in den obigen Gleichungen den Grenzübergang $p\to o$, so resultiert

(3.40'.) $\quad E_n=1+(n\pi/L)^2 \qquad \text{für } n\geq o$

$$\underline{v}_o=b^{-1}L^{-1/2}=(g_m F_N)^{-1/2}$$

(3.41'.) $\quad \underline{v}_n=b^{-1}(2/L)^{1/2}\cos zn\pi/L$

$$=(g_m F_N/2)^{-1/2}\cos zn\pi/L \qquad \text{für } n>o.$$

Dieses spezielle Ergebnis wurde (bis auf die hier gewählte Normierung der Eigenfunktionen) schon von Rall [45] für einen äquivalenten Zylinder mit konstantem Radius und verschlossenen Enden berechnet.

Für diesen Spezialfall läßt sich die Greensche Funktion auf einfache Weise in geschlossener Form angeben [9,37]. Man erhält

$$G(y,z)=\lambda(P \sinh L)^{-1}\begin{cases}\cosh(y)\cdot\cosh(L-z) & y\leq z\\ \text{für}\\ \cosh(z)\cdot\cosh(L-y) & y\geq z\end{cases};$$

d.h. $R_N=G(o,o)=\lambda P^{-1}\coth L$

ist der Eingangswiderstand eines solchen äquivalenten Zylinders.

3.2. Ein Algorithmus zur Berechnung der Eigenwerte und Eigenfunktionen für das Soma und den Dendritenbaum einer Nervenzelle

Im vorigen Abschnitt wurde bereits deutlich, daß die Bestimmung der EW und EF im einfachen Fall eines äquivalenten Dendriten mit Soma bereits die Lösungen der transzendenten Gleichung (3.38.) erforderlich macht. Wenn nun anstatt eines äquivalenten Zylinders der gesamte Dendritenbaum mit seinen vielfältigen Verzweigungen berücksichtigt werden soll, ist daher zu erwarten, daß nur ein numerisches Verfahren zur Berechnung der EW und EF in Frage kommt. In diesem Abschnitt wird ein Algorithmus skizziert, welcher es gestattet bei bekannter Geometrie der Nervenzelle die Eigenwerte und Eigenfunktionen numerisch zu berechnen. In Anhang 6.1. wird dieser

Algorithmus ausführlich beschrieben. Ein entsprechendes Computerprogramm wurde erstellt. Einige typische Ergebnisse der damit durchgeführten Berechnungen werden im Abschnitt 3.2.1. dargestellt.

Es werden folgende vereinfachende Annahmen gemacht:

1.) Sämtliche Enddendriten sind verschlossen, d.h. als Randbedingung wird angenommen, daß kein Strom durch ihr Ende fließt.
2.) Jeder Dendritenabschnitt n wird durch einen Membranzylinder mit konstantem Radius r_n und der Länge l_n approximiert.
3.) Die spezifische Kapazität und die relative Leitfähigkeit der Membran sind unabhängig vom Ort, d.h. es ist $b(x)=1$ und $k(x)=1$.

Aus der Gleichung (3.15'.) erhält man für die Eigenwertgleichung eines Dendritenzylinders i

$$0=\lambda_i^2\frac{d^2v_i}{dx_i^2}+(E-1)v_i \quad \text{mit } \lambda_i^2=r_i(2R_ag_m)^{-1}$$

oder

$$0=r_i\frac{d^2v_i}{dx_i^2}+\alpha^2v_i \quad \text{mit } \alpha^2=(E-1)2g_mR_a \quad . \tag{3.4 2.}$$

Da die spezifische Membranleitfähigkeit g_m und der spezifische Widerstand des Zytoplasmas R_a nicht unbedingt als bekannt vorausgesetzt werden können, werden sie in die zu bestimmende Konstante α^2 mit hineingezogen. Mit der Transformation der unabhängigen Variablen

(3.43.) $y_i = x_i r_i^{-1/2}$ und $Y_i = l_i r_i^{-1/2}$

erhält man die Gleichung

$$0 = v_i'' + \alpha^2 v_i \ ,$$

wenn die Ableitung nach der neuen Variablen y_i mit einem Strich gekennzeichnet wird. Für $\alpha^2 > o$ stellt

(3.44.) $v_i(y_i) = A_i \cos\alpha(Y_i - y_i) + B_i \sin\alpha(Y_i - y_i)$ für $o \leq y_i \leq Y_i$

die allgemeine Lösung dieser Gleichung dar.

Bei einem positiven Wert der Rückkoppelungskonstanten ß ist der niedrigste Eigenwert $E_o < 1$, d.h. es ist dann $\alpha^2 < o$. Man ersetzt dann α durch $i\tilde{\alpha}$ und B_i durch $-i\tilde{B}_i$ mit reellem $\tilde{\alpha}$ und $\tilde{B}_i$. Die trigonometrischen Funktionen gehen dann in die entsprechenden Hyperbelfunktionen über, und sämtliche Formeln können entsprechend umgeschrieben werden.

Mit der Transformation (3.43.) erhält man nach der Gleichung (2.8.)

(3.44a.) $$I_i = -P_i \frac{dv_i}{dx_i} = -m r_i^{3/2} R_a^{-1} v_i'$$

für den Längsstrom im Dendritenzylinder i.

Die Bestimmung einer Eigenfunktion und des dazugehörigen Eigenwertes verläuft nun folgendermaßen:

Zunächst wird ein Schätzwert von α(bzw.$\tilde{\alpha}$) gewählt. Dann wird für sämtliche Enddendriten (n=K,K+1,...,N) durch die gewählte Randbedingung ein Zusammenhang zwischen den Koeffizienten A_n und B_n hergestellt. Bei der Wahl verschlossener Enddendriten ergibt sich B_n=0. An jeder Verzweigungsstelle der Dendriten muß das Potential stetig sein und die Summe der Längsströme erhalten bleiben (Knotenregel). Diese Bedingungsgleichungen gestatten es, ausgehend von den Enddendriten, sukzessiv sämtliche Koeffizienten A_i und B_i bis auf einen gemeinsamen Faktor zu bestimmen. Die Somagleichung wird im allgemeinen nur dann erfüllt, wenn für die Rückkopplungskonstante ein passender Wert β verwendet wird. Dieser Wert hängt vom verwendeten Schätzwert von α^2 ab, d.h. es ist $\beta=\beta(\alpha^2)$. Für diesen Wert von β ist dann

(3.45.) $$E=1+\alpha^2(2g_mR_a)^{-1}$$

ein Eigenwert und die berechnete Funktion eine Eigenfunktion. Soll die Eigenfunktion normiert sein, so werden die Koeffizienten A_i und B_i durch die Normierungsbedingung bis auf ein gemeinsames Vorzeichen eindeutig bestimmt. Im allgemeinen sucht man einen EW und eine EF für einen vorgegebenen Wert β_o der Rückkoppelungskonstanten. Dann muß das oben geschilderte Vorgehen mit veränderten Werten von α so oft wiederholt werden bis $\beta(\alpha^2)$ den vorgegebenen Wert β_o genügend genau approximiert. Bei dieser Suche nach einer Nullstelle von $\beta(\alpha^2)-\beta_o$ erfolgt die Veränderung von α am besten systematisch z.B. mittels einer Intervallschachtelung oder nach der "regula falsi" [61].

Falls die vorgegebene Rückkopplungskonstante den Wert $\beta_0<o$ besitzt, dann gilt für sämtliche EW $E_n>1$, d.h. $\alpha_n^2>o$. Für $\beta_0=o$ ist die niederste normierte EF die Konstante $(F_N g_m)^{-1/2}$, und der dazugehörige Eigenwert ist $E_o=1$. Für $\beta_0>o$ wird der niedrigste EW $E_o<1$, d.h. es ist $\alpha_o^2<o$, und in der Lösung (3.44.) werden die trigonometrischen Funktionen durch die entsprechenden Hyperbelfunktionen ersetzt.

Erreicht β_0 den reziproken Wert des neuronalen Eingangswiderstandes, d.h. $\beta_0=R_N^{-1}$, dann besitzt die Gleichspannungsrückkoppelung am Soma den Verstärkungsfaktor +1. Dies bedeutet, daß nun das System instabil werden muß; d.h. der niederste EW besitzt dann gerade den Wert $E_o=o$ und es ist

(3.46.) $\qquad \alpha_o^2=-2g_m R_a \qquad$ für $\beta_0=R_N^{-1}$.

Bei vorgegebenen Werten für g_m und R_a läßt sich also mit der Wahl $\tilde{\alpha}_0^2=2g_m R_a$ die Eingangsleitfähigkeit $R_N^{-1}=\beta(-2g_m R_a)$ der Nervenzelle berechnen. Diese Berechnung von R_N ist im Prinzip identisch mit dem von Rall vorgeschlagenen wohlbekannten Verfahren [41]. Das hier geschilderte Verfahren zur Berechnung von Eigenfunktionen enthält die Rallsche Methode zur Berechnung von R_N als einen Spezialfall. Die zu diesem EW $E_o=o$ gehörende EF $v_o(x)$ entspricht der Spannungsverteilung in einer Nervenzelle bei einer konstanten Strominjektion, und

(3.47.) $\qquad G(x,o)=v_o(x)R_N/v_o(o)$

stellt die Greensche Funktion für eine Strominjektion ins Soma (im Fall $\beta=o$) dar.

Die am Beginn des Abschnitts vorgenommenen Annahmen sind nicht unbedingt für die Durchführung des beschriebenen Verfahrens notwendig . Ohne Schwierigkeiten können an den Enddendriten andere lineare Randbedingungen verwendet werden. Wenn der Durchmesser eines einzelnen Dendritenabschnitts nicht konstant ist, so kann dieser Abschnitt z.B. durch mehrere Kreiszylinder (mit jeweils konstantem Radius) approximiert werden, deren Durchmesser sich an den Nahtstellen treppenförmig ändert. (Bei dem Computerprogramm welches zur Berechnung der Eigenwerte erstellt wurde, ist diese Möglichkeit vorgesehen.) Falls jedoch die Koeffizienten in der Eigenwertgleichung für die einzelnen Dendritenabschnitte vom Ort abhängen, dann muß jede Lösung durch numerische Integration gewonnen werden, was einen erheblichen rechnerischen Aufwand erfordert, oder es muß die Störungstheorie angewendet werden.

3.2.1. Einige Beispiele für die Ergebnisse numerischer Berechnungen

Die Impulsreaktionsfunktion G(t) einer Nervenzelle kann man mit Hilfe einer Strominjektion ins Soma experimentell bestimmen (siehe Abschnitt 4.1.). Nach der Gleichung (2.73.) läßt sich diese Funktion als die Reihe

$$G(t)= \tau^{-1} \sum_{n=0}^{\infty} v_n(o)^2 \mathrm{Exp}(-E_n t/\tau)$$

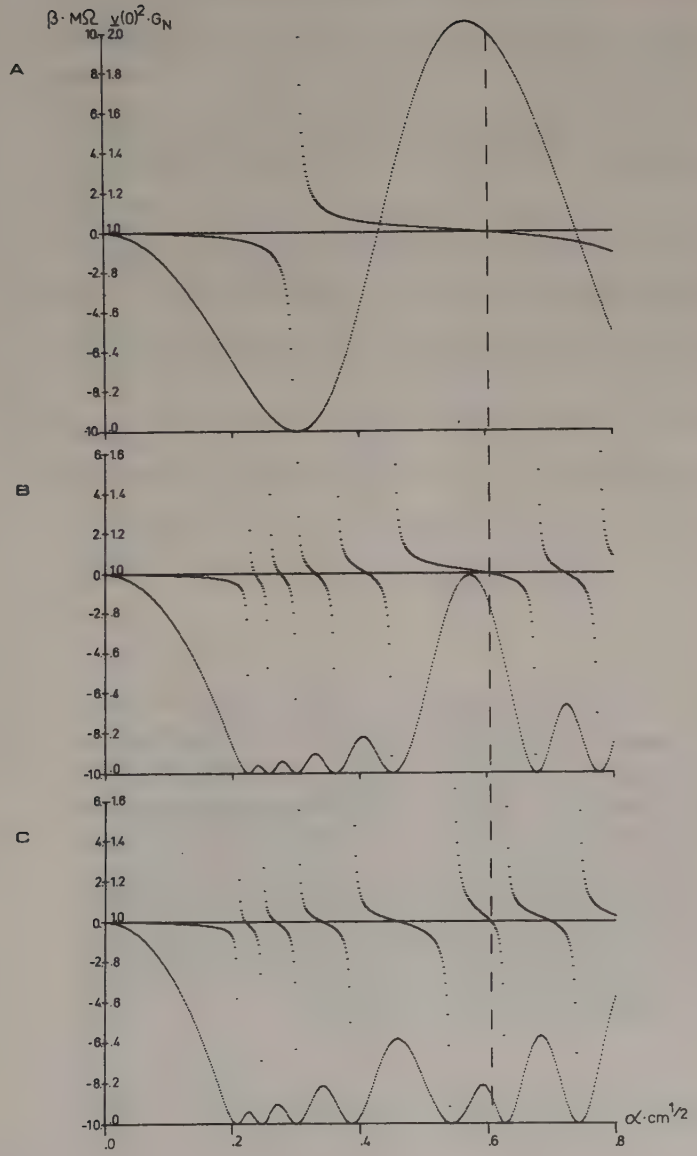
darstellen. Für das spezielle Beispiel eines Membranzylinders mit konstantem Radius und uniformer Leifähigkeit der Membran können die Größen $\underline{v}_n(o)^2$ und die Eigenwerte E_n nach Abschnitt 3.1.2. explizit angegeben werden. Sind die geometrischen Abmessungen einer Nervenzelle bekannt und ist die Leitfähigkeit der Membran uniform, so lassen sich diese Größen numerisch berechnen. In diesem Abschnitt werden einige Beispiele für das Ergebnis solcher Berechnungen dargestellt.

Mit Hilfe eines Computerprogrammes, welches auf der Basis des im vorigen Abschnitt und im Anhang 6.1. geschilderten Algorithmus erstellt wurde, werden die Rückkoppelungskonstante β und das Quadrat des Wertes der normierten Eigenfunktion am Soma $\underline{v}(o)^2$ für vorgegebene Werte der Größe α berechnet. Interessiert man sich nur für die Größen E_n und $\underline{v}_n(o)^2$ bei einem speziellen Wert der Rückkoppelungskonstanten β_o, so können die entsprechenden Werte α_n z.B. mittels Intervallschachtelung bestimmt werden. Eine graphische Darstellung der Größen β und $\underline{v}(o)^2 G_N$ in ihrer Abhängigkeit von α erleichtert jedoch die Übersicht und wird wegen der größeren Anschaulichkeit hier bevorzugt. Der Leitwert der gesamten Soma- und Dendritenmembran stellt dabei einen Normierungsfaktor dar. Das Produkt $\underline{v}(o)^2 G_N$ kann ohne Kenntnis der spezifischen Membranleitfähigkeit g_m berechnet werden. Dieses Produkt ist dimensionslos und besitzt für $\alpha=o$ den Wert $\underline{v}(o)^2 G_N=1$.

Wenn der gesamte Dendritenbaum einer Nervenzelle nicht sämtliche Kriterien für die Äquivalenz zu einem Membranzylinder erfüllt, so ergeben sich auch Abweichungen im Spektrum der Werte $\underline{v}_n(o)^2$ und E_n im Vergleich zu demjenigen des Zylinders. An Hand einfacher Beispiele ist dies in den Bildern 3 und 4 dargestellt. Die Berechnung der in diesen beiden Bildern dargestellten Kurven erfolgte für R_a=100Ωcm. Die Darstellung in Bild 3 wurde für das stark verinfachte Modell eines "Neurons" berechnet, welches aus fünf Membranzylindern mit gleichem Durchmesser $d=6.0 \cdot 10^{-4}$ cm besteht, die an einem Ende (Soma) miteinander verbunden sind. Die berechneten Werte für $\underline{v}(o)^2 G_N$ sind als Punkte, die Werte für ß als kleine Querstriche ausgedruckt. (Geringfügige Ungenauigkeiten in den dargestellten Kurven wurden durch das ungenügende Auf-

Bild 3: Der Verlauf der Größen ß (kleine Querstriche) und $\underline{v}(o)^2 G_N$ (Punkte) wurde für R_a=100 Ωcm in ihrer Abhängigkeit von α berechnet. Das Modell des " Neurons " besteht hierbei aus 5 Membranzylindern mit gleichem Durchmesser $d=6.0 \cdot 10^{-4}$ cm und einer mittleren Länge von $9.0 \cdot 10^{-2}$ cm, welche von einem gemeinsamen Punkt ausgehen. A: Alle 5 Zylinder sind gleich lang. B, C : Die Längen der Zylinder unterscheiden sich jeweils um $\Delta\ell=1.5 \cdot 10^{-2}$cm in B und um $\Delta\ell=2.0 \cdot 10^{-2}$cm in C. Weitere Erklärungen werden im Text gegeben.

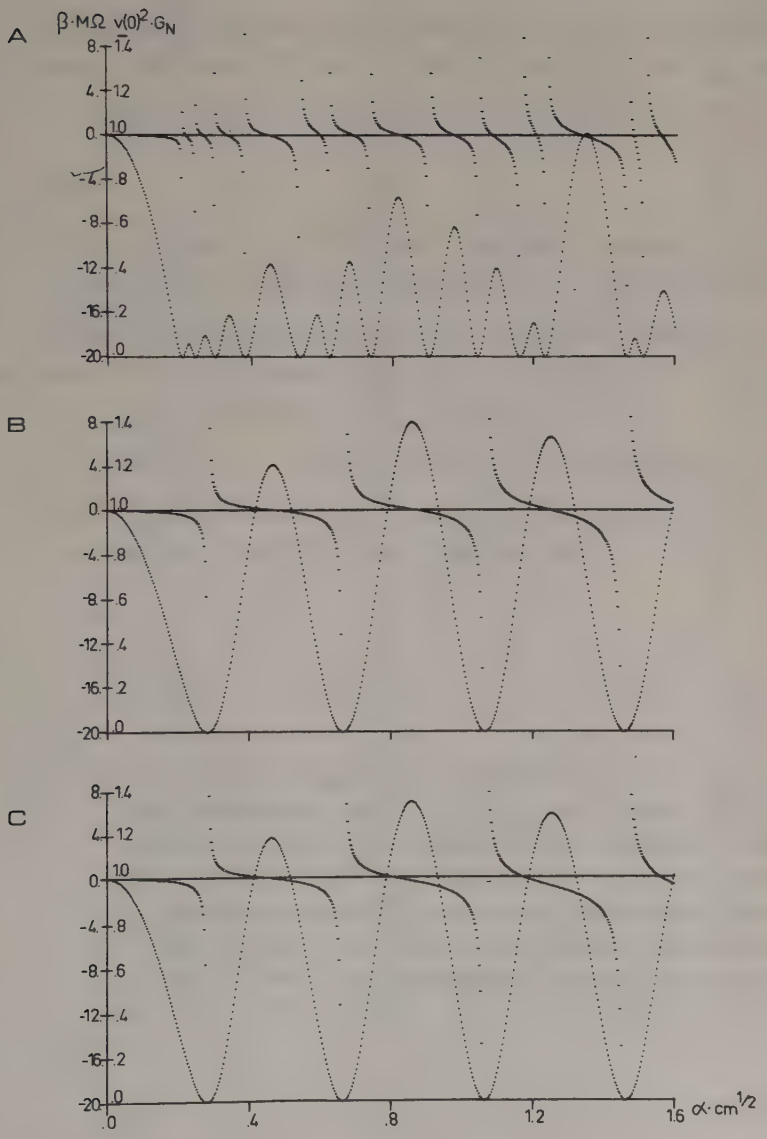
Bild 3



lösungsvermögen des zur Verfügung stehenden Druckers verursacht.). Im Bild 3A besitzen alle 5 Zylinder die gleiche Länge l=0.09 cm, d.h. sie sind insgesamt äquivalent zu einem Zylinder. Die erste Nullstelle für ß mit einem Wert α>o liegt bei α_5=.6046 $cm^{-1/2}$, und $\underline{v}_5(o)^2 G_N$=2.000 ist der dazugehörige Wert. Dies sind genau die Werte, welche man für den entsprechenden äquivalenten Zylinder erwartet. Aus dem Bild 3A geht nicht hervor, daß es noch vier niedrigere antisymmetrische Eigenfunktionen mit $\underline{v}(o)^2$=o und $\alpha_1=\alpha_2=\alpha_3=\alpha_4=\alpha_5/2$ gibt. Die Entartung dieses vierfachen Eigenwertes wird aufgehoben, wenn die fünf Membranzylinder in ihrer Länge verschieden sind. Dies zeigen die Bilder 3B und 3C. In beiden Fällen ist die mittlere Länge der fünf Membranzylinder wieder 0.09 cm, jedoch unterscheiden sich die Längen der einzelnen Zylinder

Bild 4: Der Verlauf der Größen ß (kleine Querstriche) und $\underline{v}(o)^2 G_N$ (Punkte wurde für R_a=100 Ωcm in ihrer Abhängigkeit von α berechnet . A: Dasselbe Modell eines "Neurons" wie in Bild 3C. B: Membranzylinder mit viermaliger sprunghaftiger Abnahme des Durchmessers d; $d_n=(6-n)^{2/3} 6.0 \cdot 10^{-4}$cm, (n=1,2,....,5). Die Sprünge erfolgen jeweils bei dem elektrotonischen Abstand, bei dem die Zylinder des in Bild 3C und 4A dargestellten Beispiels jeweils enden. C: Membranzylinder wie in B, jedoch mit einem Soma abgeschlossen, dessen Oberfläche $F_s=10^{-4} cm^2$ beträgt. Weitere Erklärungen werden im Text gegeben.

Bild 4

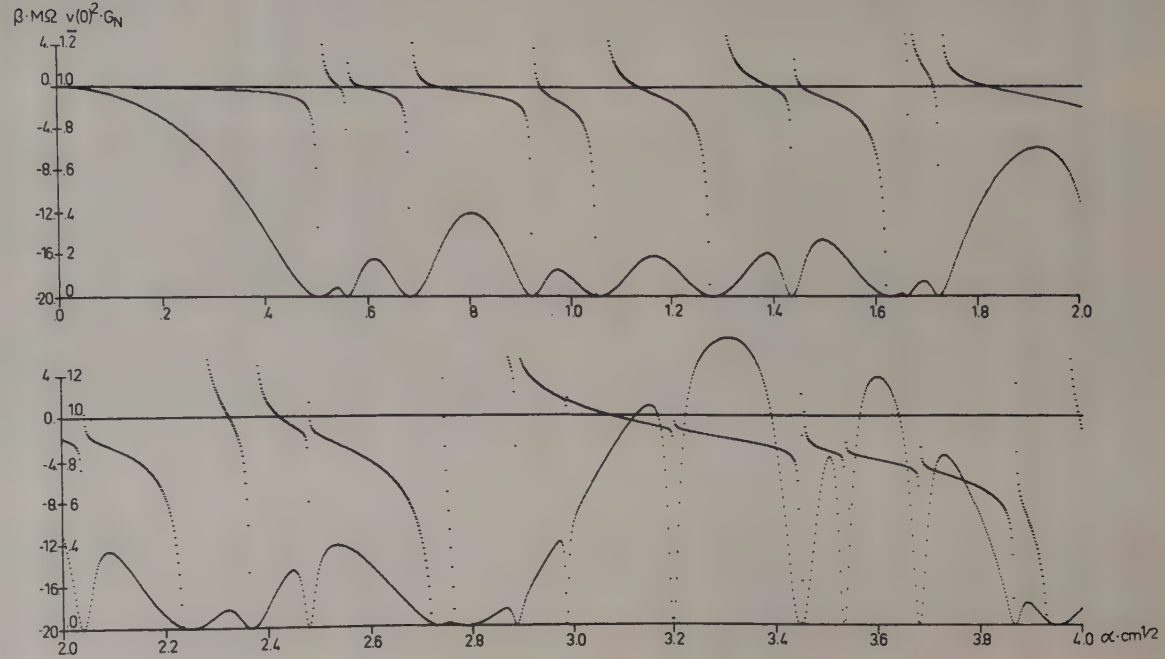


jeweils um $\Delta\ell=1.5\cdot10^{-2}$ cm im Bild 3B und um $\Delta\ell=2.0\cdot10^{-2}$cm im Bild 3C. Der Wert der Größe α_5 ist für die Rückkoppelungskonstante $\beta=o$ in den drei Beispielen zwar gleich, jedoch unterscheiden sich die entsprechenden Werte von $\underline{v}_5(o)^2G_N$ erheblich. (Siehe gestrichelte Linie in Bild 3.) Für $\beta\neq o$ unterscheiden sich auch die einzelnen Werte für die Größe α_5 .

Dem Dendritenbaum einer Nervenzelle läßt sich ein einziger "Membranzylinder" mit variablem Durchmesser d so zuordnen, daß für jeden elektrotonischen Abstand vom Soma aus die Bedingung $d^{3/2}=\sum_j d_j^{3/2}$ erfüllt ist. Die Summation erfolgt dabei über die Abschnitte des Dendritenbaumes der Nervenzelle bei demselben elektrotonischen Abstand vom Soma. Bild 4A zeigt nochmals die Größen β und $\underline{v}(o)^2G_N$ von Bild 3C für einen größeren Bereich von α. Ordnet man dem "Dendritenbaum", welcher aus

Bild 5: Der Verlauf der Größen β (kleine Querstriche) und $\underline{v}(o)^2G_N$ (Punkte) wurde für R_a= 70 Ωcm in ihrer Abhängigkeit von α berechnet. Die Berechnung erfolgte für ein inspiratorisch aktives, vagales Motoneuron aus dem Hirnstamm der Katze, dessen geometrische Abmessungen mit Hilfe histologischer Untersuchungen ermittelt wurden [34] und in Bild 6C dargestellt sind. Weitere Erklärungen werden im Text gegeben.

Bild 5


β·MΩ v(0)²·G_N
4 1.2
0 1.0
-4 .8
-8 .6
-12 .4
-16 .2
-20 0
0 .2 .4 .6 .8 1.0 1.2 1.4 1.6 1.8 2.0
4 12
0 10
-4 8
-8 6
-12 4
-16
-20 0
2.0 2.2 2.4 2.6 2.8 3.0 3.2 3.4 3.6 3.8 4.0 α·cm^1/2

fünf Membranzylindern gleichen Durchmessers , aber unterschiedlicher Länge besteht, auf die oben beschriebene Weise einem einzigen Membranzylinder zu, so erhält man als entsprechende Darstellung Bild 4B. Bild 4C zeigt die Größen ß und $\underline{v}(o)^2 G_N$ in ihrer Abhängigkeit von α, wenn dieser Zylinder mit einem Soma abgeschlossen ist, dessen Oberfläche $F_s = 10^{-4} cm^2$ beträgt. Im Vergleich zu Bild 4B fällt auf, daß neben geringfügigen Veränderungen in der Form der beiden Kurven, die tangensartigen Äste der Funktion ß mit wachsendem α in negativer Richtung verschoben werden. Die Ursache dafür ist der kapazitive Strom durch die Membran des Somas, welcher proportional zu E bzw. α^2 ansteigt.

Aus den einfachen Beispielen, die in den Bildern 3 und 4 dargestellt sind, ist bereits ersichtlich, daß für eine Nervenzelle, deren Dendritenbaum nicht äquivalent zu einem Zylinder ist, das Spektrum der Werte $\underline{v}_n(o)^2$ und α_n bzw. E_n normalerweise stark von dem eines einzigen Membranzylinders abweicht. Dies zeigt sich im Bild 5 besonders deutlich. Hier ist für ein inspiratorisch aktives vagales Motoneuron aus dem Hirnstamm der Katze, dessen geometrische Abmessungen mit Hilfe histologischer Untersuchungen ermittelt wurden [34] (siehe auch Bild 6), für $R_a = 70 \Omega cm$ der Verlauf der Größen $\underline{v}(o)^2 G_N$ und ß in ihrer Abhängigkeit von α dargestellt. In dem Spektrum der Größen $\underline{v}_n(o)^2$ und α_n für einen festen Wert der Rückkoppelungskonstanten, z.B. $ß_o = o$, ist keine Regelmäßigkeit erkennbar.

Der über das gesamte Spektrum gemittelte Wert der Größe $\Delta\alpha_n = \alpha_{n+1} - \alpha_n$ läßt sich einfach aus dem asymptotischen Verhalten der Eigenwerte (2.37.) berechnen. Da $n^{-2}E_n$ und $n^{-2}(E_n - 1) = n^{-2}\alpha_n^2(2g_m R_a)^{-1}$ für $n \to \infty$ den gleichen Grenzwert besitzen, erhält man aus Gleichung (2.37.)

$$\overline{\Delta\alpha} = \lim_{n \to \infty} n^{-1}\alpha_n = \pi(2g_m R_a)^{1/2}\left(\sum_{i=1}^{M} L_i\right)^{-1} = \pi\left(\sum_{i=1}^{N} l_i r_i^{-1/2}\right)^{-1} \quad .$$

Dabei ist L_i die elektrotonische Länge des Dendritenabschnitts i aus der Gleichung (3.5.) und das letzte Gleichheitszeichen gilt nur für ein Neuron, dessen Dendritenabschnitte Zylinder mit (stückweise) konstantem Radius r sind. Mit Hilfe dieser Gleichung berechnet man für die Nervenzelle von Bild 5 $\overline{\Delta\alpha} = 0.1195\ \mathrm{cm}^{-1/2}$.

3.3. Die Störungstheorie

In den vorhergehenden Abschnitten wurde gezeigt, daß sich für einen einzelnen beidseitig verschlossenen Membranzylinder mit konstanter relativer Leitfähigkeit k die Eigenwerte und Eigenfunktionen geschlossen angeben lassen. Für eine Nervenzelle mit ihren dendritischen Verzweigungen konnte jedoch nur ein Algorithmus zur numerischen Berechnung der EW und EF angegeben werden.

Ganz allgemein trifft zu, daß nur wenige Eigenwertprobleme des durch die Gleichung (2.24.) charakterisierten Typs geschlossen gelöst werden können. Da jedoch ein erhebliches physikalisches Interesse an den Lösungen solcher Eigenwertprobleme (insbesondere Probleme der Quantenmechanik) besteht, wurden Verfahren entwickelt, welche es erlauben, die Lösungen näherungsweise zu bestimmen. Die Standardverfahren dazu sind Variationsverfahren und störungstheoretische Verfahren. Einen guten Oberblick über die in der Physik häufig verwendeten Näherungsverfahren bietet das Kapitel 9 des Buches von Morse und Feshbach [36].

Bei den Variationsverfahren werden für die gesuchten Eigenfunktionen orthogonale Testfunktionen angesetzt, welche jeweils noch von einem oder mehreren Parametern abhängen. Die Näherungslösung für eine Eigenfunktion wird dann gemäß Satz 1 von Abschnitt 2.5. gesucht, d.h. die Parameter in der Testfunktion v werden so bestimmt, daß der Quotient D[V]/H[V] ein Minimum annimmt. Der Wert dieses Minimums dient als Näherung für den entsprechenden Eigenwert. Die Güte des Verfahrens hängt sehr stark davon ab, wie genau die verwendeten Testfunktionen die tatsächlichen Eigenfunktionen überhaupt approximieren können.

Wenn ein gewisses Eigenwertproblem untersucht wird und für ein "ähnliches" Problem (ungestörtes System) sich die Eigenwerte und Eigenfunktionen berechnen lassen, so kann häufig die Störungstheorie angewendet werden. Die EW und EF des ur-

sprünglichen Problems (gestörtes System) werden dann näherungsweise aus den Lösungen des ungestörten Problems bestimmt. Im vorigen Abschnitt wurde ein Algorithmus geschildert, der es gestattet, die EW und EF für eine Nervenzelle mit bekannten Abmessungen und einer ortsunabhängigen relativen Membranleitfähigkeit zu berechnen. Da diese Lösungen als diejenigen eines ungestörten Systems betrachtet werden können, möchte ich mich hier auf eine knappe Darlegung der Störungstheorie beschränken. Die Argumentation folgt dabei zum Teil derjenigen von Morse und Feshbach[36, Kapitel 9].

Für das Eigenwertproblem

$$E_m H[\underline{v}_m,w]-D[\underline{v}_m,w]=o \qquad (3.48.)$$

seien die Eigenwerte E_m und Eigenfunktionen $\underline{v}_n$ bekannt und die EF zu eins normiert d.h.

$$H[\underline{v}_m\underline{v}_n]=\delta_{n,m} \quad . \qquad (3.49.)$$

Gesucht werden die Eigenwerte S_m und Eigenfunktionen w_m für ein verwandtes Eigenwertproblem

$$S_m H_1[v,w_m]-D_1[v,w_m]=o \, , \qquad (3.50.)$$

wobei die Bilinearformen H_1 und D_1 gemäß

$$\begin{aligned} D_1[v,w]&=D[v,w]+\mu d[v,w] \\ H_1[v,w]&=H[v,w]+\mu h[v,w] \end{aligned} \qquad (3.51.)$$

mit denjenigen des ungestörten Problems zusammenhängen. Die

Bilinearformen d und h stellen die Störung dar und μ ist ein Parameter, welcher die Stärke der Störung beschreibt. Für $\mu \to o$ geht das gestörte System in das ungestörte System über, d.h. es gilt für die EW $S_m \to E_m$ und für die EF $w_m \to v_m$. Da auch eine Störung h des Skalarproduktes zugelassen ist, kann bei dieser Methode das gestörte System auch eine Nervenzelle sein, bei der die geometrischen Abmessungen des Somas und einzelner Dendritenabschnitte gegenüber dem ursprünglichen Neuron verändert sind.

Zur Abkürzung wird in den Bilinearformen für die EF $\underline{v}_j$ des ungestörten Systems nur der Index j und für die EF w_m des gestörten Systems der entsprechende Index M mit großem Buchstaben geschrieben. Setzt man in Gleichung (3.50.) $v=\underline{v}_j$ und benutzt die Gleichungen (3.51.) so erhält man

$$S_m H[j,M]-D[j,M] = \mu(d[j,M]-S_m h[j,M])$$

bzw.

$$(S_m-E_j)H[j,M]=\mu(d[j,M]-S_m h[j,M]) \quad , \tag{3.52.}$$

wenn noch die Gleichung (3.48.) berücksichtigt wird. Die noch unbestimmte Normierung der Funktionen w_j wird vorerst gemäß

$$H[j,J]=1 \qquad J=j=0,1,2,..... \tag{3.53.}$$

festgelegt. Damit ergibt sich aus Gleichung (3.52.) für j=m

$$S_m-E_m=\mu(d[m,M]-S_m h[m,M]) \quad , \tag{3.54.}$$

und für $j \neq m$ erhält man für den Entwicklungskoeffizienten der gesuchten Funktion w_m nach den Funktionen $\underline{v}_j$

(3.55.) $$H[j,M]=\mu(d[j,M]-S_m h[j,M])(S_m-E_j)^{-1} .$$

Zunächst soll nun das Vorgehen beschrieben werden, wenn das ungestörte System nicht entartet ist, d.h. wenn zu jedem EW genau eine EF gehört . Die Gleichungen (3.54.) und (3.55.)zur Bestimmung der Eigenwerte und Entwicklungskoeffizienten sind exakt. Die rechte Seite enthält jedoch jeweils die unbekannte EF w_m in den Störtermen. Ist die Abweichung des gestörten vom ungestörten System klein, so ist es naheliegend,die Eigenfunktionen w_m iterativ zu bestimmen. Als nullte Näherung wird $w_m^{(o)}=\underline{v}_m$ verwendet. Man bestimmt die a-te Näherung iterativ aus der Gleichung (3.55.)

$$H[j,M^{(a)}]=\mu(d[j,M^{(a-1)}]-S_m h[j,M^{(a-1)}])(S_m-E_j)^{-1}$$

und erhält unter Berücksichtigung der Entwicklung

$$w_m^{(a-1)}=\sum_{\nu=o}^{\infty} H[\nu,M^{(a-1)}]\,\underline{v}_\nu \quad \text{mit } H[m,M^{(a-1)}]=1$$

(3.56.)
$$H[j,M^{(a)}]=\mu\frac{(d[j,m]-S_m h[j,m])}{S_m-E_j}+$$
$$+\mu^2\sum_{\nu\neq m}\frac{(d[j,\nu]-S_m h[j,\nu])(d[\nu,m]-S_m h[\nu,m])}{(S_m-E_j)(S_m-E_\nu)}+\ldots.$$
$$+\mu^{(a)}\sum_{\nu,q,..,p\neq m}\frac{(d[j,\nu]-S_m h[j,\nu])(d[\nu,q]-S_m h[\nu,q])\ldots}{(S_m-E_j)(S_m-E_\nu)(S_m-E_q)\ldots\ldots\ldots}$$
$$\frac{\ldots\ldots(d[p,m]-S_m h[p,m])}{\ldots\ldots(S_m-E_p)} .$$

Dabei bedeutet $\nu,q,\ldots,p\neq m$, daß die Summations-Indizes ν,q,p usw. unter Vermeidung des Wertes m von Null an sämtliche anderen Werte annehmen. Die Gleichung (3.56.) enthält noch den unbekannten Eigenwert S_m. Entwickelt man in Gleichung (3.54.) die Funktion w_m nach den EF $\underline{v}_k$, so erhält man

$$S_m=E_m+\mu(d[m,m]-S_m h[m,m])+\mu\sum_{\nu\neq m}(d[m,\nu]-S_m h[m,\nu])H[\nu,M].$$

Setzt man nun aus der Gleichung (3.56.) den Näherungswert der Entwicklungskoeffizienten ein, so ergibt sich

$$S_m=E_m+\mu(d[m,m]-S_m h[m,m])+\mu^2\sum_{\nu\neq m}(d[m,\nu]-S_m h[m,\nu])^2(S_m-E_\nu)^{-1}+$$

$$\ldots\ +\mu^{(a+1)}\sum_{\nu,q,..,p\neq m}\frac{(d[m,\nu]-S_m h[m,\nu])(d[\nu,q]-S_m h[\nu,q)\ldots\ldots\ldots}{(S_m-E_\nu)(S_m-E_q)\ \ldots\ldots}$$

$$\ldots\ \frac{(d[p,m]-S_m h[p,m])}{(S_m-E_p)}\qquad .$$

Diese Gleichung wird jetzt durch sukzessive Näherung gelöst.

$$S_m^{(o)}=E_m$$

$$S_m^{(1)}=E_m+\mu(d[m,m]-E_m h[m,m])$$

(3.57.)
$$S_m^{(2)}=E_m+\mu(d[m,m]-E_m h[m,m])(1-\mu h[m,m])$$

$$+\mu^2\sum_{n\neq m}(d[m,n]-E_m h[m,n])^2(E_m-E_n)^{-1}$$

Die entsprechenden Entwicklungskoeffizienten werden damit

$$H[j,M^{(1)}]=\mu(d[j,m]-E_m h[j,m])(E_m-E_j)^{-1}$$

(3.58.)
$$H[j,M^{(2)}]=\mu\,\frac{d[j,m]-(E_m+\mu(d[m,m]-E_m h[m,m]))h[j,m]}{E_m+\mu(d[m,m]-E_m h[m,m])-E_j}$$

$$+\mu^2\sum_{n\neq m}\frac{(d[j,n]-E_m h[j,n])(d[n,m]-E_m h[n,m])}{(E_m-E_j)(E_m-E_n)}\quad .$$

Die Gleichungen (3.57.) und (3.58.) sind bis zur Ordnung μ^2 exakt, jedoch keine Potenzreihenentwicklung nach μ. Die Potenzreihenentwicklung nach μ, die sogenannten Raleigh-Schrödinger Formeln der Störungstheorie, erhält man, wenn die Nenner, welche μ enthalten, entsprechend entwickelt werden. Formeln höherer Ordnung in μ können auf entsprechende Weise aufgestellt werden. Solche Formeln werden jedoch selten benutzt, da die darin vorkommenden Reihen nur selten aufsummiert werden können. Auf die Frage des Konvergenzverhaltens der Störungsreihe wird im Kapitel 9 des Buches von Morse und Feshbach [36] näher eingegangen. Dort wird darauf hingeweiesen, daß die Raleigh-Schrödinger Formeln, bei denen ja der Nenner nochmals entwickelt wird, ein schlechteres Konvergenzverhalten zeigen, und daß man Formeln mit einem besseren Konvergenzverhalten erhalten kann, welche in der Ordnung μ, bzw. μ^2 dann die etwas kompliziertere Gestalt

$$S_m^{(1)} = E_m+\mu(d[m,m] -E_m h[m,m])$$

(3.57'.) $$S_m^{(2)}=E_m+\mu(d[m,m]-E_m h[m,m])(1-\mu h[m,m]) +$$

$$+\mu^2 \sum_{n\neq m} (d[m,n]-E_m h[m,n])^2 (E_m-E_n-\mu(d[n,n]-E_n h[n,n]))^{-1}$$

$$H[j,m^{(1)}]=\mu(d[j,m]-E_m h[j,m])(E_m-E_j-\mu(d[j,j]-E_j h[j,j]))^{-1}$$

(3.58'.) $$H[j,M^{(2)}]=\mu \frac{d[j,m]-(E_m+\mu(d[m,m]-E_m h[m,m]))h[j,m]}{E_m-E_j+\mu(d[m,m]-d[j,j]+E_j h[j,j]-E_m h[m,m])} +$$

$$+\mu^2 \sum_{\substack{n\neq m \\ n\neq j}} \frac{(d[j,n]-E_m h[j,n])(d[n,m]-E_m h[n,m])}{(E_m-E_j-\mu(d[j,j]-E_j h[j,j]))(E_m-E_n-\mu(d[n,n]-E_n h[n,n]))}$$

besitzen.

Das Quadrat der Norm der gestörten Eigenfunktionen im gestörten System ist

$$H_1[M,M]=\sum_{n,j}(H[n,j]+\mu h[n,j])H[n,M]H[j,M]$$

$$=1+\mu h[m,m]+2\mu \sum_{n\neq m} h[n,m]H[n,M]$$

$$+\sum_{j,n\neq m}(\delta_{n,j}+\mu h[n,j])H[n,M]H[j,M] \quad ,$$

und man erhält bis zur Ordnung μ^2

(3.59.) $$H_1^{(2)}[M,M]=1+\mu h[m,m]+2\mu\sum_{n\neq m} h[n,m]H[n,M^{(1)}]+\sum_{n\neq m} H[n,M^{(1)}]^2 \quad .$$

Hauptsächlich um eine anschauliche Entwicklung nach Potenzen der Störgrößen durchführen zu können, wurde der Parameter μ in den obigen Gleichungen mitgeführt. In praktischen Berechnungen ist die Störung meist festgelegt, und die Formeln werden dann für $\mu=1$ angewendet. Häufig besitzt das gestörte

System die gleiche spezifische Kapazität und dieselben geometrischen Abmessungen wie das ungestörte System, d.h. die beiden Neurone unterscheiden sich nur in der Ortsabhängigkeit ihrer Membranleitfähigkeit. Dann verschwindet die Bilinearform h [....] und die obigen Formeln vereinfachen sich erheblich.

Ist das ungestörte System entartet, d.h. besitzen $n+1 \geq 2$ der Eigenfunktionen $\underline{v}_j$ den gleichen Eigenwert

$$E_j = E_m \qquad \text{für } j,m \in \{i,i+1,\ldots,i+n\} \quad , \; j \neq m \quad ,$$

so können die obigen Formeln nicht ohne weiteres verwendet werden, da sonst im Nenner $E_m - E_j = 0$ vorkommt. Man wählt dann die Eigenfunktionen $\underline{v}_j$ so, daß

$$d[j,m] - E_m h[j,m] = \varsigma_m \delta_{j,m} \qquad \text{für } j,m \in \{i,i+1,\ldots,i+n\}$$

gilt, was durch eine entsprechende Basistransformation der EF in diesem Unterraum immer möglich ist. Damit verschwinden in den obigen Gleichungen sämtliche dieser Terme für $j \neq m$, und die Formeln können so verwendet werden.

3.3.1. Zwei Beispiele zur Anwendung der Störungstheorie

Das ungestörte System möge ein an beiden Seiten verschlossener äquivalenter Zylinder der elektrotonischen Länge L mit ortsunabhängiger relativer Membranleitfähigkeit $k(z)=1$ und $h(z)=b$ sein. Für die Eigenwerte und Eigenfunktionen entneh-

men wir aus den Gleichungen (3.46'.) und (3.47'.) des Abschnitts 3.1.

$$E_n = 1+(n\pi/L)^2 \qquad n \geq o$$

$$\underline{v}_o^{(2)} = b^{-1}\sqrt{1/L}$$

$$\underline{v}_n^{(2)} = b^{-1}\sqrt{2/L}\cos(zn\pi/L) \qquad n>o \ ,$$

und die Bilinearformen H und D haben die Gestalt

$$H[v,w] = b^2 \int_o^L v(z)w(z)dz$$

$$D[v,w] = b^2 \int_o^L (v'(z)w'(z) + v(z)w(z))dz \ .$$

Die EW und EF sind die Lösungen der Eigenwertgleichung

$$v'' + (E-1)v = o$$

mit den Randbedingungen $v'(o) = v'(L) = o$.

Als erstes Beispiel für die Anwendung der Störungstheorie wird ein äquivalenter Zylinder untersucht, bei dem die relative Leitfähigkeit der Membran $k(z) = 1+2\mu\cos(z\pi/L)$ im proximalen und distalen Bereich unterschiedlich ist. Gesucht sind also die Eigenwerte S_n und Eigenfunktionen w_n der Eigenwertgleichung

(3.60.) $$w'' + (S-1-2\mu\cos(z\pi/L))w = o$$

mit den obigen Randbedingungen. Für die Bilinearform erhält man

$$h[v,w] = o$$

$$d[v,w] = 2b^2 \int_o^L v(z)w(z)\cos(z\pi/L)dz$$

und damit ergibt sich

$$d[j,n]=\delta_{j,n+1}+\delta_{j+1,n} \qquad \text{für } j,n\neq o$$

$$d[o,n]=2^{+1/2}\,\delta_{1,n} \quad .$$

Verwendet man die Formel (3.57.), so erhält man in zweiter Ordnung der Störungstheorie für die Eigenwerte

$$S_o^{(2)}=1-2\mu^2(L/\pi)^2$$

(3.61.)
$$S_1^{(2)}=1+(\pi/L)^2+\mu^2(L/\pi)^2\,5/3$$

$$S_m^{(2)}=E_m+\mu^2(L/\pi)^2 2(4m^2-1)^{-1} \qquad \text{für } m\geq 2$$

und mit Gleichung (3.59.) für das Quadrat der Norm der gestörten Eigenfunktionen

$$H_1^{(2)}[M,M]=1+\mu^2(L/\pi)^4\begin{cases} 2 & M=0 \\ 19/9 & \text{für } M=1 \\ 2[(2m)^2+1][(2m)^2-1]^{-2} & M\geq 2 \end{cases} .$$

Die gestörten EF werden gemäß

$$\underline{w}_m=w_m(H[M,M])^{-1/2}$$

normiert und man erhält mit Formel (3.58.) für diese EF bis zur Ordnung μ^2

$$\underline{w}_o=(1-\mu^2(L/\pi)^4\underline{v}_o-\sqrt{2}\,\mu(L/\pi)^2\underline{v}_1+\frac{\sqrt{2}\mu^2}{4}(L/\pi)^4\underline{v}_2$$

$$\underline{w}_1=\sqrt{2}\,\mu(L/\pi)^2\underline{v}_o+(1-\mu^2(L/\pi)^4\,19/18)\,\underline{v}_1-\mu(L/\pi)^2/3\underline{v}_2+$$
$$+\mu^2(L/\pi)^4/24\underline{v}_3$$

(3.62.) $$\underline{w}_m=(1-\mu^2(L/\pi)^4[(2m)^2+1][(2m)^2-1]^{-2})\underline{v}_m$$
$$+\mu(L/\pi)^2[\underline{v}_{m-1}/(2m-1)-\underline{v}_{m+1}/(2m+1)]$$
$$+\mu^2(L/\pi)^4[\underline{v}_{m-2}t_m/(4(m-1)(2m-1))+\underline{v}_{m+2}/(4(m+1)(2m+1))]$$

wenn $$t_m=\begin{cases}\sqrt{2} & \text{für } m=2\\ 1 & m\geq 3\end{cases}$$ gesetzt wird.

In diesem einfachen Fall läßt sich leicht nachprüfen, wie genau die mit der Störungstheorie gewonnenen Lösungen tatsächlich sind. Durch die einfache Koordinatentransformation $y=z\pi/(2L)$ geht die Eigenwertgleichung nämlich in die Standardform

$$\frac{d^2w}{dy^2}+(a-2q\cdot\cos 2y)w=0$$

der Mathieuschen Differentialgleichung über. Dabei ist $a=(S-1)(2L/\pi)^2$ und $q=\mu(2L/\pi)^2$. Auf Grund der Randbedingungen sind die gesuchten Eigenfunktionen dann die geraden Mathieuschen Funktionen der Periode π. Aus dem "Handbook of Mathematical Functions"[1] entnimmt man, daß die Potenzreihenentwicklung nach q für diese Funktionen und die dazugehörigen Separationskonstanten a bis zur Ordnung q^2 exakt mit dem aus der Störungstheorie gewonnenen Ergebnis übereinstimmt.

Im zweiten Beispiel besteht die Störung des Systems darin, daß der äquivalente Zylinder jetzt an einem Ende durch das Soma mit der Fläche F_s und der relativen Membranleitfähigkeit

k_s abgeschlossen ist. Außerdem findet eine Spannungs-Strom-Rückkopplung mit der Rückkoppelungskonstante β statt. Man erhält dann

$$h[v,w]=\rho_s v(o)w(o)$$

$$d[v,w]=(\rho_s k_s-\beta)v(o)w(o)$$

für diese Bilinearformen. Verwendet man die Abkürzung

$$p[j,m]=d[j,m]-E_m h[j,m]\ ,$$

so berechnet man

$$p[o,o]=b^{-2}L^{-1}(\rho_s[k_s-1]-\beta)$$

$$p[o,m]=b^{-2}L^{-1}\sqrt{2}(\rho_s[k_s-(m\pi/L)^2-1]-\beta)$$

$$p[n,o]=b^{-2}L^{-1}\sqrt{2}(\rho_s[k_s-1]-\beta) \qquad \text{für } m,n\neq o$$

$$p[n,m]=b^{-2}L^{-1}2(\rho_s[k_s-(m\pi/L)^2-1]-\beta)\ .$$

Mit den Formeln für die erste Ordnung der Störungstheorie findet man (mit $\mu=1$) für die Eigenwerte

$$S_o^{(1)}=1+b^{-2}L^{-1}(\rho_s[k_s-1]-\beta)$$

(3.63.)
$$S_m^{(1)}=1+(m\pi/L)^2+2b^{-2}L^{-1}(\rho_s[k_s-(m\pi/L)^2-1]-\beta)$$

und für das Quadrat der Norm der gestörten Eigenfunktionen

$$H_1^{(1)}[M,M]=1+b^{-2}L^{-1}\rho_s\cdot\begin{cases}1 & M=0\\ 2 & M\neq 0\end{cases}\quad \text{für}\quad .$$

Für die normierten Eigenfunktionen erhält man in erster Ordnung

$$\underline{w}_o=(1-b^{-2}L^{-1}\rho_s/2)\underline{v}_o-b^{-2}L^{-1}\sqrt{2}(\rho_s[k_s-1]-\beta)\sum_{n=1}^{\infty}(n\pi/L)^{-2}\underline{v}_n$$

(3.64.) $\underline{w}_m=(1-b^{-2}L^{-1}\rho_s)\underline{v}_m$

$$+b^{-2}L^{-1}(\rho_s[k_s-1]-\beta)(L/\pi)^2\{\sqrt{2}\,m^{-2}\underline{v}_o+2\sum_{n\neq m,o}(m^2-n^2)^{-1}\underline{v}_n\}.$$

Unter Verwendung der Gleichungen (3.1.) und (3.2.) mit h(z)=b findet man, daß der in den Lösungen des gestörten Systems auftretende Ausdruck

(3.65.) $b^2L=\ell\rho(x)=g_mF_z$

die gesamte Leitfähigkeit der Membran des äquivalenten Zylinders darstellt. Damit ist

(3.66.) $\rho_sb^{-2}L^{-1}=F_s/F_z$

das Verhältnis der Membranflächen von Soma und Zylinder.

3.4. Das Axon

Die Muskelfasern und die unmyelinisierten Axone werden häufig als "unendlich" lange Membranzylinder betrachtet. Hier soll kurz erläutert werden, wie man bei diesem Grenzübergang vorgeht. Die EW und EF für einen Membranzylinder mit der elektrotonischen Länge L, der relativen Membranleitfähigkeit $k(z)=1$ und $h(z)=b$ sind gemäß den Gleichungen (3.46'.) und (3.47'.)

$$E_n=1+(n\pi/L)^2 \quad ;n\geq o$$

$$\underline{v}_o(z)=b^{-1}L^{-1/2}$$

$$\underline{v}_n(z)=b^{-1}(2/L)^{1/2}\cos(zn\pi/L);n>o \quad . \tag{3.67.}$$

Für $L\to\infty$ kann $a_n=n\pi/L$ jeden positiven Wert annehmen. Das diskrete Eigenwertspektrum geht also in ein kontinuierliches Spektrum über. Jede Funktion $\cos(az)$ ist eine Eigenfunktion. Für normierte EF geht jedoch die Amplitude gegen Null. Kommen in Formeln Summen über n vor, so gehen diese in die entsprechenden Integrale über. Aus der Greenschen Funktion für eine Strominjektion bei $z=o$

$$G(o,z)=\sum_{n=o}^{\infty}\underline{v}_n(o)\underline{v}_n(z)/E_n$$

erhält man beispielsweise mit $\pi/L=da$ beim Grenzübergang $L\to\infty$

$$G(o,z)=2b^{-2}\pi^{-1}\int_o^{\infty}(1+a^2)^{-1}\cos(az)da=b^{-2}\mathrm{Exp}(-|z|) \quad .$$

Dabei wurde der Wert des Integrals einer mathematischen Formelsammlung [5] entnommen. Diese Formel gilt für den bei $z=o$ verschlossenen Zylinder. Betrachtet man einen Zylinder, der

sich von z=o in positiver und negativer Richtung erstreckt, so kommt aus Gründen der Normierung noch der Faktor 1/2 hinzu. Verwendet man noch die Beziehung (3.3.)

$$h^2=b^2=P/\lambda \quad ,$$

so erhält man endlich

(3.68.) $G(o,z)=(\lambda/2P)Exp(-|z|)$

für die Greensche Funktion.
Ganz entsprechend ergibt sich aus der Gleichung (2.53.) für die Spannung U beim elektrotonischen Abstand z, wenn bei z=o der Strom I(t) injiziert wird, und der Zylinder sich nach $\pm\infty$ erstreckt,

$$U(o,z,t)=\int_0^\infty dt' I(t-t')\int_0^\infty b^{-2}\pi^{-1}\tau^{-1}\cos(az)Exp(-(1+a^2)\tau^{-1}t')da$$

oder

(3.69.) $$U(o,z,T)=(\lambda/2P)\int_0^\infty dT'(\pi T')^{-1/2}Exp(-T'-z^2/(4T'))I(T-T') \quad ,$$

wenn die Integration über a ausgeführt und die Abkürzung

(3.70.) $T=t/\tau$

verwendet wird. Bei konstanter Strominjektion I_o errechnet man daraus für den Eingangswiderstand R_{in}

(3.71.) $$R_{in}=U(o,o,\infty)/I_o=(\lambda/2P)\int_0^\infty dT'(\pi T')^{-1/2}Exp(-T')=\lambda/2P$$

in Übereinstimmung mit dem Wert aus der Greenschen Funktion G(o,o) aus Gleichung (3.68.).

4. Neurobiologische Anwendungen

Im zweiten Kapitel dieser Arbeit konnte für eine beliebig geformte Nervenzelle eine Theorie entwickelt werden, welche das Verhalten der Membranspannung in Abhängigkeit vom Ort und der Zeit beschreibt. Bei der Herleitung der mathematischen Beschreibung war eine wesentliche Voraussetzung, daß die Leitfähigkeit der Membran nicht vom Membranpotential abhängt. Dies ist selbst im Axon weitgehend erfüllt, solange das Membranpotential genügend weit vom Schwellenpotential entfernt ist, d.h. die Theorie beschränkt sich auf die elektrotonische Spannungsausbreitung im unterschwelligen Potentialbereich. Dieses Kapitel beschäftigt sich hauptsächlich mit der Fragestellung, welche neuen Möglichkeiten zur Messung oder Abschätzung von neurobiologisch interessierenden Größen diese Theorie bietet. Die Mehrzahl der Oberlegungen beziehen sich dabei auf Nervenzellen, jedoch wird auch ein Verfahren zur Bestimmung von Parametern der Nerven-oder Muskelfasern angegeben.

Zunächst soll kurz auf eine allgemeine Folgerung aus der Theorie aufmerksam gemacht werden. In den Abschnitten 2.7.2. und 2.7.3. wurde gezeigt, daß die Greensche Funktion symmetrisch in den beiden Argumenten ist. Diese Symmetrie der Greenschen Funktion bedeutet, daß eine beliebige Strominjektion, (z.B. ein synaptischer Strom), an einem Ort x der Nervenzelle, an irgendeinem anderen Ort y genau den gleichen Spannungsverlauf verursacht wie der Spannungsverlauf am Ort x,

wenn derselbe Strom statt dessen am Ort y injiziert wird (siehe Gleichung (2.53.)). Diese Feststellung gilt völlig unabhängig von den geometrischen Abmessungen des Neurons, der Verteilung der relativen Membranleitfähigkeit und den Randbedingungen am Ende der Dendriten.

4.1. Die Messung und ihre Auswertung

Normalerweise befindet sich die Spitze einer ein-oder mehrläufigen Mikroelektrode im Zellkörper der untersuchten Nervenzelle. Die Membranspannung, welche am Soma herrscht, wird gemessen. Strom kann in den Zellkörper injiziert werden. Welche Größen lassen sich nun unter solchen Meßbedingungen aus den gemessenen Spannungstransienten ermitteln?

4.1.1. Der Idealfall

Da das untersuchte System sich linear verhält, ist das Superpositionsprinzip gültig. Fließt ein Strom $I_o(t)$ am Ort x (z.B. an einer Synapse) in die Nervenzelle, so ist nach Gleichung (2.53.)

$$U(o,x,t)=\tau^{-1}\sum_{n=o}^{\infty} \underline{v}_n(o)\underline{v}_n(x)\int_o^{\infty}\mathrm{Exp}(-E_n t'/\tau)I_o(t-t')dt' \qquad (4.1.)$$

die daraus resultierende Spannung am Soma.

Injiziert man einen vorgegebenen Strom über die Mikroelektrode (x=o), so lassen sich aus dem gemessenen Spannungstransienten höchstens die Größen τ, $\underline{v}_n(o)^2$ und E_n; für n=0,1,2,.. .... bestimmen. Damit eine Analyse nicht unnötig erschwert wird, verwendet man in der Regel als Testsignale solche Ströme $I_o(t)$, für welche das Faltungsintegral in Gleichung (4.1.) einfach ausgeführt werden kann. Für eine stufenförmige Stominjektion $I_o(t)=I_o\Theta(t)$ ist

(4.2.) $$U(o,o,t)=\sum_{n=o}^{\infty}\underline{v}_n^2(o)E_n^{-1}(1-\mathrm{Exp}(-E_nt/\tau))I_o\Theta(t)$$ die Spannung

am Soma. Dabei ist $\Theta(t)=\begin{cases} o & t<o \\ 1/2 & \text{für } t=o \\ 1 & t>o \end{cases}$.

Der Quotient aus der sich asymptotisch einstellenden Spannungsänderung und dem Strom I_o soll als scheinbarer Eingangswiderstand $R_s(\beta)$ der Nervenzelle

(4.3.) $$R_s(\beta)=U(o,o,\infty)/I_o=\sum_{n=o}^{\infty}\underline{v}_n^2(o)E_n^{-1}$$

bezeichnet werden und ist identisch mit dem Wert der Greenschen Funktion mit beiden Argumenten am Soma. Er hängt noch vom Wert der Rückkoppelungskonstanten β ab. Auch der gesamte Strom durch die Mikroelektrode

(2.17.) $$I_E(t)=\beta(V(o)-V_o)+I_o(t)$$

strebt einem asymptotischen Wert zu. Das Verhältnis dieser asymptotischen Werte von Spannungs- und Stromänderung ist der

Eingangswiderstand R_N des Neurons. Der Zusammenhang mit dem scheinbaren Eingangswiderstand und der Rückkoppelungskonstanten ist durch

(4.4.) $$R_N^{-1} = \beta + R_s^{-1}(\beta)$$

gegeben, d.h. für $\beta=o$ ist R_N mit dem scheinbaren Eingangswiderstand identisch.

Bei der Analyse linearer Systeme geht man meistens von der Gewichtsfunktion aus. Die Gewichtsfunktion bzw. Impulsreaktionsfunktion der Nervenzelle (2.73.) bei einer Strominjektion ins Soma

(4.5.) $$G(t) \equiv G(o,o,t) = \tau^{-1} \sum_{n=o}^{\infty} \underline{v}_n^2(o) \mathrm{Exp}(-E_n t/\tau)$$

kann man durch zeitliches Differenzieren des Spannungstransienten (4.2.) für die Injektion eines stufenförmigen Stromes

(4.6.) $$\dot{U}(o,o,t) = I_o G(t) ,$$

oder direkt aus dem Spannungstransienten

(4.7.) $$U(o,o,t) = Q_o G(t)$$

für die Injektion mit einem Stromimpuls

(4.8.) $$I(t) = Q_o \delta(t)$$

erhalten.

Die Gewichtsfunktion eines Systems lässt sich jedoch nicht nur mit Hilfe deterministischer Testsignale bestimmen. Häufig

bringt es Vorteile, stattdessen stochastische Signale zu verwenden. Nach den Gleichungen der Systemtheorie für stochastische Signale [58] stellt die Kreuzkorrelationsfunktion der gemessenen Spannung mit dem injizierten Strom dann

$$(4.9.) \qquad \phi_{IU}(t') = \int_0^\infty G(t)\,\phi_{II}(t'-t)\,dt$$

das Faltungsintegral der Gewichtsfunktion mit der Autokorrelationsfunktion des Stromes dar(siehe auch Abschnitt 2.8.), und es ist

$$(4.9'.) \qquad \phi_{UI}(t') = \int_0^\infty G(t)\,\phi_{II}(t'+t)\,dt \quad .$$

Für die Autokorrelationsfunktion der Spannung ergibt sich

$$(4.10.) \qquad \phi_{UU}(t') = \int_{-\infty}^\infty \varphi_{GG}(t)\,\phi_{II}(t'-t)\,dt = \int_{-\infty}^\infty \varphi_{GG}(t)\,\phi_{II}(t'+t)\,dt$$

$$= \int_0^\infty G(t)\,\phi_{IU}(t'+t)\,dt = \int_0^\infty G(t)\,\phi_{UI}(t'-t)\,dt \quad .$$

Dabei wird

$$(4.11.) \qquad \varphi_{GG}(t') = \int_0^\infty G(t)G(t'+t)\,dt =$$

$$= \tau^{-1} \sum_{m=o}^{\infty} v_m(o) \sum_{n=o}^{\infty} v_n^2(o)\,(E_m+E_n)^{-1}\,\mathrm{Exp}(-E_m|t|/\tau)$$

gelegentlich als "Filterkorrelationsfunktion" bezeichnet. Wird als Stromsignal weißes Rauschen mit der spektralen Leistungsdichte S_o verwendet, so ist die dazugehörige Autokorrelationsfunktion [58]

$$(4.12.) \qquad \phi_{II}(t) = \pi S_o \delta(t) \quad ,$$

und man erhält die Gewichtsfunktion

(4.13.) $G(t)=\phi_{IU}(t)/(\pi S_o)$

direkt aus der Kreuzkorrelationsfunktion und die Filterkorrelationsfunktion

(4.14.) $\varphi_{GG}(t)=\phi_{UU}(t)/(\pi S_o)$

aus der Autokorrelationsfunktion der Spannung.

4.1.2. Die reale Messung

Die Spannungstransienten, welche mit Hilfe einer Mikroelektrode im Zellkörper einer Nervenzelle tatsächlich gemessen werden können, stimmen nicht exakt mit den Transienten überein, welche mit Hilfe der Theorie berechnet werden. Dafür gibt es verschiedene Ursachen.

1.) Wie bereits in Abschnitt 3. erwähnt wurde, besitzt die Mikroelektrode zur Spannungsmessung und Strominjektion Tiefpasseigenschaften. Auf Grund dieser Bandbegrenzung können nur die entsprechend gefilterten Spannungstransienten registriert werden.

2.) Das gemessene Spannungssignal ist durch überlagertes Rauschen gestört. Ein wesentlicher Teil dieses Störsignals wird durch den hohen elektrischen Widerstand der Mikroelektrode verursacht.

3.) Viele Nervenzellen verhalten sich auch im Bereich des Membranpotentials unterhalb der Schwelle zur Entstehung

von Aktionspotentialen nicht vollständig wie ein lineares System. Die Membran eines Neurons kann beispielsweise rektifizierende Eigenschaften besitzen (siehe Bild 6B). Dadurch können sich Verzerrungen in den gemessenen Spannungstransienten ergeben.

Es gibt noch einige andere Gründe, welche zu Artefakten bzw. Meßfehlern führen können, wie z.B. eine kapazitive Koppelung zwischen den Elektroden zur Strominjektion und Spannungsmessung. Solche meßtechnischen Details sollen hier jedoch nicht weiter erörtert werden.

Im vorigen Abschnitt wurden verschiedene Möglichkeiten zur Bestimmung der Impulsreaktionsfunktion einer Nervenzelle geschildert. Die verschiedenen Verfahren sind jedoch vom meßtechnischen Standpunkt aus nicht gleichwertig. Geht man z.B. von dem Spannungstransienten nach der Injektion eines stufenförmigen Stromes aus, so werden durch die dabei notwendigen Differentiation des Transienten (4.6.) die hochfrequenten Anteile des störenden Rauschens in der so ermittelten Gewichtsfunktion besonders verstärkt.

Da über eine Mikroelektrode nur ein Strom von relativ niedriger Stärke in eine Nervenzelle injiziert werden kann, ergeben sich auch Schwierigkeiten beim Messen der Impulsreaktionsfunktion des Neurons mit Hilfe eines Strompulses. Ist die Dauer des injizierten Strompulses kurz genug, dann ist die insgesamt injizierte Ladung so gering, daß der gemessene Spannungstransient ein sehr ungünstiges Verhältnis zwischen

dem erwünschten Signal und dem störenden Rauschen besitzt. Injiziert man hingegen einen Strompuls von längerer Dauer, so weicht der gemessene Spannungstransient zu stark von der Impulsreaktionsfunktion der Nervenzelle ab.

Bestimmt man jedoch die Gewichtsfunktion einer Nervenzelle aus der Kreuzkorrelationsfunktion der gemessenen Spannung mit einem injizierten Strom, der die Charakteristik eines "weißen Rauschens" besitzt, so ergeben sich dem gegenüber einige Vorteile. Da der injizierte Strom mit der überlagerten Störung im Spannungssignal nicht korreliert ist, läßt sich der Einfluß dieser Störung auf die Genauigkeit der so ermittelten Gewichtsfunktion weitgehend durch eine genügend lange Dauer der Messung eliminieren. Für Nervenzellen, welche sich nicht vollständig wie ein lineares System verhalten, wird mit Hilfe dieser Methode die Impulsreaktionsfunktion des optimalen linearen Ersatzsystems ermittelt, wenn das injizierte "Geräusch" eine Gaußsche Verteilungsdichtefunktion besitzt [58]. Da die Mikroelektroden sowieso bandbegrenzend wirken, genügt es, anstatt des weißen Rauschens, ein entsprechendes "Geräusch" mit einer Bandgrenze oberhalb derjenigen der Mikroelektroden als Strom in die Nervenzelle zu injizieren.

4.1.3. Die Auswertung realer Messungen

Im Abschnitt 4.1.1. wurde bereits erwähnt, daß es nahe liegt, zu versuchen, die Vorfaktoren A_n und Zeitkonstanten τ_n

(4.15.) $\tau_n = \tau E_n^{-1}$ $n=0,1,2,.....$

der theoretischen Spannungstransienten aus dem gemessenen Spannungsverlauf zu ermitteln. Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage, welche Möglichkeiten es dafür gibt,und welche Schwierigkeiten dabei auftreten. Dabei wird hauptsächlich darauf eingegangen, inwieweit diese Größen aus der experimentell bestimmten Gewichtsfunktion einer Nervenzelle ermittelt werden können. (Man sollte dabei jedoch nicht ganz außer acht lassen, daß auch die Messung von Kombinationen dieser Größen, wie sie z.B. im scheinbaren Eingangswiderstand eines Neurons (4.3.) vorkommen, für die Auswertung von gewissem Interesse sind.)

Zunächst soll geschildert werden, wie dabei bisher vorgegangen wurde. Auf Grund seiner Überlegungen hat Rall vorgeschlagen, die elektrotonische Länge L desjenigen Membranzylinders der am ehesten zu der untersuchten Nervenzelle äquivalent ist, aus der Formel

$$L=\pi(\tau_0/\tau_1-1)^{-1/2}$$

zu bestimmen, wobei die Zeitkonstanten τ_0 und τ_1 aus den gemessenen Spannungstransienten ermittelt werden [45,48]. Bei den bisher publizierten experimentellen Untersuchungen wurden die Zeitkonstanen mit Hilfe eines graphischen Verfahrens bestimmt. Ein typisches Beispiel dafür zeigt Bild 6A [aus 34]. Die Steigung dU/dt des gemessenen Spannungstransienten nach einer stufenförmigen Strominjektion wurde für verschiedene Zeitpunkte bestimmt, im logarithmischen Maßstab gegen die Zeit

aufgetragen und daraus die Zeitkonstanten τ_0=2.9 ms, τ_1=0.9 ms und τ_2=0.3 ms graphisch ermittelt.

Für dieses Neuron wurden nach einer Farbstoffinjektion auch die geometrischen Abmessungen bestimmt [34]. Bild 6C zeigt eine schematische Darstellung des Dendritenbaumes. Die Rekonstruktion des Dendritenbaumes ist sicherlich nicht vollständig, da viele der "Enddendriten" an ihrem "Ende" einen Durchmesser aufweisen, der größer als 1 µm ist. Trotzdem wurden die Abmessungen dieser Nervenzelle (soweit sie rekonstruiert werden konnten) für verschiedene Berechnungen verwendet. Mit Hilfe des Computerprogrammes zur Berechnung der Eigenwerte und Eigenfunktionen wurde für R_a=70 Ωcm, aus den Abmessungen dieser Nervenzelle, der in Bild 5 dargestellte Zusammenhang zwischen $\underline{v}(o)^2 G_N$, β und α berechnet.

Bild 6

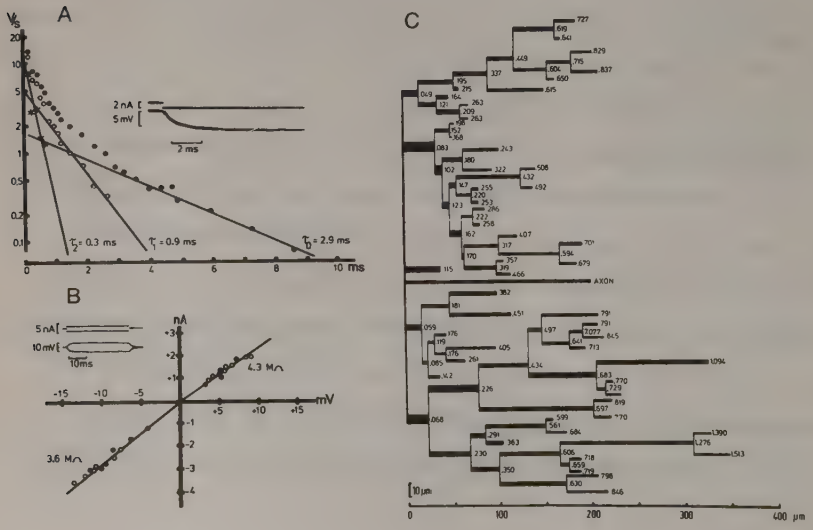


Bild 6: Elektrophysiologische und morphologische Eigenschaften eines inspiratorisch aktiven vagalen Motoneurons aus dem Hirnstamm der Katze [34, Bild 6]. A): Spannungstransient nach der Injektion eines stufenförmigen hyperpolarisierenden Stromes in die Nervenzelle (Teilbild). Der Betrag der Steigung |dU/dt| des Spannungstransienten (mit der Dimension V/s) ist in logarithmischem Maßstab gegen die Zeit nach dem Beginn der Strominjektion aufgetragen (geschlossene Kreise). Die Zeitkonstanten τ_o, τ_1 und τ_2 wurden mit einer graphischen Methode abgeschätzt. (Dabei wurde der Verlauf des Transienten |dU/dt| für $t > 4$ ms durch eine Exponentialfunktion mit der Zeitkonstanten τ_o=2.9 ms approximiert (Gerade im logarithmischen Maßstab). Die offenen Kreise zeigen die Abweichung der Meßwerte von dieser Exponentialfunktion. Diese Abweichung wurde für $t > 1.2$ ms durch eine Exponentialfunktion mit der Zeitkonstanten τ_1=0.9ms approximiert. Die Sternchen stellen die Abweichung der Werte für die offenen Kreise von der entsprechenden Exponentialfunktion mit der Zeitkonstanten τ_1 dar. Daraus wurde dann die Zeitkonstante τ_3= 0.3 ms bestimmt.) B): Strom-Spannungs-Kennlinie. Hyper- sowie depolarisierende Strompulse wurden in das Neuron injiziert (Teilbild). Die Stromstärke der Pulse ist gegen den asymptotischen Wert der resultierenden Polarisation des Potentials aufgetragen. (Offene bzw. geschlossene Kreise: Messung während der Expiration bzw. der Inspiration). Die Steigungen der beiden Regressionsgeraden stellen den mittleren gemessenen Eingangswiderstand R_N der Zelle dar. Das Neuron zeigt eine anomale Rektifikation, d.h. der Eingangswiderstand ist größer für die Messungen mit depolarisierenden als für die Messungen mit hyperpolarisierenden Stromimpulsen. C): Schematische Darstellung der Abmessungen des Dendritenbaumes dieser Nervenzelle. Jeder horizontale Balken stellt einen Dendritenabschnitt dar. Die Dicke der Balken ist ein Maß für den (mittleren) Durchmesser der Dendritenabschnitte. Der Abstand vom Soma ist auf der Abszisse aufgetragen. Die Fläche des Zellkörpers ist F_s= $4.32 \cdot 10^{-5}$ cm^2. Für einen spezifischen Widerstand des Zytoplasmas von R_a= 70 Ωcm und einen spezifischen Widerstand der Membran von R_m= 750 Ωcm^2 berechnet man aus den Abmessungen dieser Nervenzelle den Eingangswiderstand R_N= 3.8 MΩ und den jeweiligen elektrotonischen Abstand vom Soma, der als Zahl hinter allen Endpunkten der Dendritenabschnitte steht. Weitere Erklärungen werden im Text und in [34] gegeben.

Für den Normalfall ohne Rückkoppelung (β=o) sind die berechneten Werte von α_n, $\underline{v}_n(o)^2$ und E_n bis n=18 in der Tabelle 1 angegeben. Es fällt dabei auf, daß fünf Eigenwerte einen Wert zwischen 1.0 und 9.0 besitzen, wogegen man auf Bild 6A nur den einen, zur Zeitkonstante τ_1 gehörenden, Eigenwert findet. (Berücksichtigt man noch die Tatsache, daß die Rekonstruktion des Dendritenbaumes nicht vollständig ist, so würde man auf Grund der Oberlegungen in Abschnitt 3.2.1. erwarten, daß das echte Neuron eher noch ein engeres Spektrum der Eigenwerte besitzt.). Wie läßt sich diese scheinbar enorme Diskrepanz zwischen den Ergebnissen des Experiments und der Theorie erklären? Das folgende einfache Rechenbeispiel ist dabei recht hilfreich.

Die Summe S(t) zweier exponentieller Komponenten zu den Eigenwerten E und E+ΔE mit den Vorfaktoren A>o und B>o ist

$$S(t)=A\,\mathrm{Exp}(-Et/\tau)+B\,\mathrm{Exp}(-(E+\Delta E)t/\tau)=y(t)n(t).$$

Dabei ist

$$y(t)=(A+B)^{-1}[A\,\mathrm{Exp}(+B(A+B)^{-1}\Delta Et/\tau)+B\,\mathrm{Exp}(-A(A+B)^{-1}\Delta Et/\tau)]$$

$$=1+\frac{(\Delta Et/\tau)^2AB}{2!(A+B)^2}+\frac{(\Delta Et/\tau)^3AB(B-A)}{3!(A+B)^3}+\ldots\ldots\ldots\ldots,$$

wobei beim zweiten Gleichheitszeichen die Reihenentwicklung der Exponentialfunktionen verwendet wird,und es ist

$$n(t)=(A+B)\mathrm{Exp}(-(E+B(A+B)^{-1}\Delta E)t/\tau)\ .$$

Wenn die Bedingung $|\Delta E|\ll E$ erfüllt ist, dann läßt sich die

T a b e l l e : 1

A			B		C	
α_n [$cm^{-1/2}$]	$\underline{v}_n^2(o)$ [MΩ]	E_n	$\tilde{\underline{v}}_n^2(o)$ [MΩ]	$\tilde{E}_n$	$\hat{\underline{v}}_n^2(o)$ [MΩ]	$\hat{E}_n$
0.000	3.0720	1.000	3.097	1.004	3.068	1.000
0.548	0.1062	2.611				
0.596	0.4607	2.902	1.208	3.377	0.534	2.719
0.745	0.7403	3.974				
0.941	0.1256	5.744	0.889	7.508	1.056	4.372
1.136	0.5014	7.916				
1.393	0.6239	11.393				
1.454	0.3567	12.752				
1.659	0.0060	15.752			2.081	12.220
1.710	0.1110	16.659	2.221	15.531		
1.818	0.1546	18.697				
2.043	0.0365	23.351				
2.325	0.2690	29.970				
2.424	0.6244	32.489				
2.483	0.0429	34.035				
2.746	0.0183	41.394			2.714	28.780
2.986	0.0048	48.778	2.618	35.744		
3.076	2.5827	51.690				
3.199	0.0322	55.894				

Tabelle 1: Aus den Abmessungen der Nervenzelle von Bild 6 wurden die angegebenen Werte für die Parameter ß = o, R_a=70 Ωcm und R_m= 750 Ωcm^2 berechnet. A) Mit Hilfe des Computerprogrammes zur Berechnung der Eigenwerte und Eigenfunktionen wurden die Werte α_n, $\underline{v}_n(o)^2$ und E_n direkt berechnet. B,C): Zunächst wurde die Gewichtsfunktion des Neurons berechnet und anschließend wurden diese Daten mit zwei verschiedenen Computerprogrammen analysiert. B): Programm zur Lösung von Integralgleichungen erster Art. C): Programm DESCRET . Weitere Erklärungen werden im Text gegeben.

Summe S(t) gut durch die eine exponentielle Komponente $\eta(t)$ approximieren. Solange nämlich die Bedingung $|\Delta Et/\tau|<0.5$ erfüllt ist, weicht die Funktion $y(t)$ nur wenig von Eins ab, und wenn diese Bedingung nicht mehr erfüllt ist, dann ist $Et/\tau \gg 0.5$ und die Summe S(t) ist im Vergleich zu S(o) schon auf einen verschwindend kleinen Wert abgeklungen. Nimmt man nun an, daß die Funktion S(t) für t>o mit einer gewissen Genauigkeit gemessen wird, und daß daraus die Zeitkonstanten und Vorfaktoren der Exponentialfunktionen bestimmt werden sollen, so kann man folgendes erwarten: Die aus den Meßdaten bestimmte Summe der Vorfaktoren $(\tilde{A}+\tilde{B})$ und die Kombination $(\tilde{E}+\tilde{B}(\tilde{A}+\tilde{B})^{-1}\Delta\tilde{E})/\tau$ wird relativ gut mit den theoretischen Werten übereinstimmen. Jedoch werden die ermittelten Werte $\tilde{A}$, $\tilde{B}$, $\Delta\tilde{E}/\tau$ (und etwas weniger auch $\tilde{E}/\tau$) von der (zufälligen) Verteilung der Meßfehler abhängen. Die Genauigkeit der einzelnen Werte wird um so größer werden, 1)je größer der relative Abstand $|\Delta E(E+\Delta E/2)^{-1}|$ der Eigenwerte ist, 2)je größer $AB(A+B)^{-2}$ ist, d.h. je geringer der Unterschied zwischen den Vorfaktoren A und B ist,und selbstverständlich 3) je größer die Genauigkeit bei der Messung von S(t) ist. Dabei ist der erste Punkt besonders wichtig.

Dieses einfache Beispiel macht deutlich, daß es schwierig, wenn nicht gar unmöglich ist, die Vorfaktoren und Zeitkonstanten der einzelnen Komponenten aus dem gemessenen, multiexponentiellen Spannungstransienten einer Nervenzelle zu bestimmen.

Die Ursache der oben erwähnten Diskrepanz läßt sich nun klären. Bei dem relativ ungenauen graphischen Verfahren und der Genauigkeit der Messung reichen drei exponentielle Komponenten als Approximation für die Messpunkte des Spannungstransienten von Bild 6A aus, d.h. die theoretisch darin enthaltenen exponentiellen Komponenten werden nicht "aufgelöst".

Welche numerischen Verfahren zur Analyse von experimentell ermittelten Gewichtsfunktionen oder anderen multiexponentiellen Spannungstransienten von Nervenzellen kommen in Frage und welche Ergebnisse lassen sich damit erzielen?*) In der Literatur sind verschiedene Computerprogramme zur Bestimmung der Vorfaktoren und Zeitkonstanten aus einer Summe von exponentiellen Komponenten beschrieben worden. Wie auch die Momentenmethode [24], ergeben die meisten dieser Verfahren nur dann brauchbare Ergebnisse, wenn die Summe aus maximal drei Komponenten besteht. Solche Verfahren kommen für eine Analyse der Gewichtsfunktion einer Nervenzelle nicht in Frage. Zwei ganz verschiedene Computerprogramme, welche sich meiner Meinung nach am besten für eine Analyse der gemessenen multiexponentiellen Spannungstransienten eignen, sind beide von Provencher entwickelt worden. Mit Hilfe des Programmes DESCRET

*) Es ist dabei selbstverständlich, daß man die zu untersuchenden Transienten zunächst möglichst genau messen muß (siehe Abschnitt 4.1.2.) und eine große Zahl von Meßpunkten (10^2 bis 10^3) für eine solche Analyse heranziehen wird. Da jedoch der relative Abstand der Eigenwerte mit wachsender Ordnung abnimmt, wie sich aus der asymptotischen Abschätzung (2.37.) der EW leicht zeigen läßt (siehe auch Tabelle 1), wird die Möglichkeit, einzelne exponentielle Komponenten noch aufzulösen, prinzipiell mit wachsender Ordnung der EW abnehmen.

[39,40] lassen sich aus einem Transienten maximal neun exponentielle Komponenten ermitteln. Das andere Programm ist ein allgemeines Computerprogramm zur Lösung von Integralgleichungen erster Art mit bekanntem Kern [S.W. Provencher, in Vorbereitung, persönliche Mitteilung]. Analysiert man mit diesem Programm z.B. die Gewichtsfunktion G(t) einer Nervenzelle, so wird für die Integralgleichung

$$G(t)= \int_a^b A(\xi)K(\xi,t)d\xi \qquad , \qquad o<a\leq\tau_o^{-1}<<b$$

mit dem Kern $K(\xi,t) = Exp(-\xi t)$

aus den Meßdaten der Gewichtsfunktion eine (optimale) Approximation der Funktion $A(\xi)$ berechnet.(Für diese Funktion $A(\xi)$ erreicht der Wert des Integrals über das Quadrat der Differenz zwischen der gemessenen und der berechneten Funktion G(t) sein absolutes Minimum). Durch einen Vergleich der berechneten Funktion $A(\xi)$ mit der aus der Theorie her bekannten Form

$$A(\xi) = \sum_{n=o}^{\infty} A_n\delta(\xi-\tau_n^{-1})$$

werden dann die Zeitkonstanten und Vorfaktoren der exponentiellen Komponenten soweit wie möglich bestimmt.

Um zu untersuchen, welche Ergebnisse mit Hilfe dieser beiden Computerprogramme erzielt werden können, wurden verschiedene Testrechnungen ausgeführt. Dazu wurde zunächst aus den Abmessungen der Nervenzelle von Bild 6 für die Parameter R_a= 70Ωcm und R_m=750Ωcm^2 die Gewichtsfunktion den Neurons G(T) für $T=t/\tau$, nach einer von Barrett und Crill beschriebenen Me-

thode [2], berechnet (näheres dazu siehe Diskussion 5.1.3.). Der zeitliche Abstand zwischen zwei berechneten Datenpunkten betrug $\Delta T=10^{-2}$. Da die gemessene Gewichtsfunktion einer Nervenzelle am Beginn in der Regel durch einen Artefakt verfälscht ist, begann auch die Analyse der berechneten Gewichtsfunktion erst bei einem Zeitpunkt $T_a>o$. Bei den verschiedenen Tests wurden der Wert von T_a und die Anzahl, Verteilung und absolute Genauigkeit der verwendeten Daten ebenso wie gewisse vom Benutzer festzulegende Parameter in den verwendeten Computerprogrammen verändert. Ein typisches Resultat einer solchen Analyse der berechneten Gewichtsfunktion mit den beiden Computerprogrammen ist in Tabelle 1 angegeben. (195 verwendete Datenpunkte im Intervall [0.09,4.02]; gleiche absolute Genauigkeit der Daten, so daß der relative Fehler maximal 10^{-5} für den größten und 10^{-3} für den kleinsten der verwendeten Werte der Gewichtsfunktion ist.).

Die Ergebnisse der durchgeführten Tests lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: 1) Mit beiden Computerprogrammen läßt sich aus der (berechneten) Gewichtsfunktion der Nervenzelle der Vorfaktor und die Zeitkonstante der niedrigsten Komponente (n=o) mit einem Fehler unter 1% bestimmen. 2) Die höheren Komponenten der Gewichtsfunktion werden in der Regel in vier bis acht Gruppen zusammengefaßt, wobei jede Gruppe durch eine exponentielle Komponente approximiert wird. (Der so ermittelte Vorfaktor einer Komponente ist etwa die Summe $(A_j+A_{j+1}+....+A_k)$ der Vorfaktoren der einzelnen Komponenten in der jeweiligen Gruppe, und der ermittelte "Eigenwert" stellt eine Approximation für den Mittelwert

$(A_j+A_{j+1}+\ldots\ldots A_k)^{-1} \sum_{n=j}^{k} A_n E_n$ dar. Dabei kann es jedoch vorkommen, daß eine Komponente der Gewichtsfunktion aufgeteilt und auf zwei benachbarte Gruppen verteilt wird.) 3.) Die Genauigkeit der Approximation für eine Gruppe von exponentiellen Komponenten der Gewichtsfunktion nimmt mit wachsendem Index der ermittelten Komponenten ab. Dies ist verständlich, da die höheren Komponenten der Gewichtsfunktion schneller abklingen und daher in den zur Analyse verwendeten Daten, die erst beim Zeitpunkt T_a beginnen, wesentlich "schwächer repräsentiert" sind. 4) Im Vergleich zum Computerprogramm DESCRET liefert das Programm zur Lösung von Integralgleichungen erster Art bessere Ergebnisse und die Zuordnung der einzelnen Komponenten der Gewichtsfunktion des Neurons zu den ermittelten Werten ist (wesentlich) einfacher.

Versucht man aus der gemessenen Gewichtsfunktion einer Nervenzelle die Zeitkonstanten und Vorfaktoren der exponentiellen Komponenten zu bestimmen, so werden sich die oben oben unter Punkt 2) und Punkt 3) erwähnten Schwierigkeiten nicht vermeiden lassen.

Wenn die geometrischen Abmessungen des untersuchten Neurons aus histologischen Messungen ermittelt werden, dann lassen sich daraus unter der Annahme einer uniformen relativen Leitfähigkeit der Membran die Werte von $\underline{v}_n^2(o)g_m$ und E_n berechnen. Durch einen Vergleich mit den aus der gemessenen Gewichtsfunktion bestimmten Größen kann man herausfinden, welche Gruppe von exponentiellen Komponenten bei der Analyse der Gewichtsfunktion durch eine Komponente approximiert wird. Einige der im Folgenden geschilderten neurobiologischen Anwendungen sind so dargestellt, als ob sich die Vorfaktoren und Zeitkonstanten für ein, oder zwei

einzelne, höhere Komponenten (n>o) aus der gemessenen Gewichtsfunktion eines Neurons bestimmen ließen*). Dadurch wird die Darstellung des der Anwendung zu Grunde liegende Verfahrens nicht unnötig kompliziert. Man kann diese Verfahren aber auch anwenden, wenn bekannt ist, welche Gruppe von exponentiellen Komponenten bei der Analyse der gemessenen Gewichtsfunktion des Neurons jeweils durch eine exponentielle Komponente approximiert werden.

4.2. Die Zeitkonstante τ_o

Die lokale Zeitkonstante der Membran $\tau_m(x)$ kann nach den Definitionen von Abschnitt 2.3. als

(4.16.) $\tau_m(x)=\tau/k(x)$

Quotient von τ und der relativen Membranleitfähigkeit dargestellt werden. Ist die Zeitkonstante der Membran unabhängig vom Ort, so wird $\tau=\tau_m$ gewählt und die relative Leitfähigkeit der Membran ist damit $k(x)=1$. Wenn durch das Ende der Dendriten kein Strom fließt, d.h. dort jeweils die Randbedingung

*) Die Vorfaktoren und Zeitkonstanten für ein oder zwei einzelne höhere Komponenten der Gewichtsfunktion einer Nervenzelle lassen sich eventuell für Neurone bestimmen, die eine geringe spezifische Leitfähigkeit der Membran besitzen und bei denen sich aus den Abmessungen des Dendritenbaumes ein relativ kleiner Wert der Summe $\sum_{n=1}^{N} l_n r_n^{-1/2}$ ergibt.

$\frac{dv}{dx}=0$ erfüllt ist, dann findet man, daß im Falle $\beta=o$ die Konstante

(4.17.) $\quad \underline{v}_o=(g_m F_N)^{-1/2}$

eine Lösung der Gleichungen (2.14'.),(2.15'.),(2.16'.) und (2.18'.) zum Eigenwert $E_o=1$ darstellt, welche auch die Normierungsbedingung (2.30.) erfüllt. Die Zeitkonstante τ_m der Membran ist dann identisch mit der niedrigsten Zeitkonstanten τ_o

(4.18.) $\quad \tau_m=\tau=\tau_o$

des gemessenen Spannungstransienten und kann aus diesem ermittelt werden.

Wie hängt nun τ_o mit der Zeitkonstanten der Membran zusammen, wenn diese vom Ort abhängt? Bei der Beantwortung dieser Frage hilft die Störungstheorie weiter. Man wählt τ so, daß der über die Oberfläche der Nervenzelle gemittelte Wert von $k(x)=\tau/\tau_m(x)$ gleich eins ist. Macht man für einen solchen Mittelwert einen Strich über die entsprechende Funktion, so wird also $\tau=(\overline{\tau_m^{-1}})^{-1}$ gewählt. Für das ungestörte Problem gelten die Ergebnisse des vorhergehenden Absatzes. Da die niederste ungestörte Eigenfunktion eine Konstante ist, erhält man

$$d[o,o]=H[\underline{v}_o,(k(x)-\overline{k})\underline{v}_o]=0 \quad ,$$

d.h. der niederste Eigenwert ist in erster Ordnung $S_o^{(1)}=E_o=1$. Betrachtet man die Formel (3.57.) für $S_o^{(2)}$, so findet man, daß

die hinzukommende Summe einen negativen Wert besitzt, d.h. es ist $S_o^{(2)} < 1$. Dies bedeutet für die gemessene Zeitkonstante $\tau_o > (\overline{\tau_m^{-1}})^{-1}$. Auf etwas kompliziertere Weise kann man in der zweiten Ordnung der Störungstheorie ebenfalls zeigen, daß $\tau_o < \bar{\tau}_m$ also insgesamt

$$\bar{\tau}_m > \tau_o > (\overline{\tau_m^{-1}})^{-1} \quad ,$$

wobei in der ersten Ordnung der Störungstheorie jeweils ein Gleichheitszeichen stehen würde.

4.3. Die gesamte Kapazität und Leitfähigkeit der Membran einer Nervenzelle

Im vorigen Abschnitt wurde erwähnt, daß die Konstante $\underline{v}_o = (g_m F_N)^{-1/2}$ die niederste Eigenfunktion darstellt, wenn die Zeitkonstante der Membran unabhängig vom Ort ist, die Enddendriten verschlossen sind und keine Rückkoppelung stattfindet (β=o). Das Quadrat dieser Eigenfunktion am Soma ist dann

$$(4.19.) \qquad \underline{v}_o^2(o) = (g_m F_N)^{-1} = 1/G_N$$

gleich dem Kehrwert der gesamten Leitfähigkeit G_N der Neuronenmembran. Die Zeitkonstante der Membran ist der Quotient aus der spezifischen Kapazität und der spezifischen Leitfähigkeit oder, da sie nicht vom Ort abhängen soll, auch der Quotient aus der gesamten Kapzität C_N und der gesamten Leitfähigkeit G_N

der Neuronmembran.Dividiert man die Gleichung (4.19.) durch $\tau=\tau_m$, so findet man

(4.20.) $\quad \tau^{-1}\underline{v}_o^2=1/C_N \quad .$

Die obigen Ausdrücke sind identisch mit dem Vorfaktor derjenigen Exponentialfunktion in (dem Transienten (4.1.) bzw.) der Gewichtsfunktion (4.5.),welche die größte Zeitkonstante $\tau_o=\tau_m$ besitzt. Nicht nur die Zeitkonstante der Membran, sondern auch die gesamte Kapazität und die gesamte Leitfähigkeit der Neuronenmembran lassen sich damit aus dem gemessenen Spannungsverlauf bestimmen.

Wie groß ist aber der Vorfaktor dieser Exponentialfunktion, wenn die Zeitkonstante der Membran vom Ort abhängt? Bei der Untersuchung dieser Frage hilft wieder die Störungstheorie weiter. Besitzt die relative Leitfähigkeit die Reihenentwicklung

(4.21.) $\quad k(x)=1+\sum_{n=1}^{\infty} a_n\underline{v}_n(x)/\underline{v}_o$

nach den ungestörten Eigenfunktionen, so berechnet man

$$d[o,m]=a_m \qquad \text{für } m>o \ .$$

Beschränkt man sich auf die erste Ordnung der Störungstheorie, so findet man für den gesuchten Wert

(4.22.) $\quad (\underline{w}_o^{(1)}(o))^2=\underline{v}_o(\underline{v}_o+2\sum_{n=1}^{\infty}\underline{v}_n(o)a_n(1-E_n)^{-1}),$

d.h. die Abweichung vom ungestörten Ergebnis darf nicht ohne weiteres vernachlässigt werden. Diese Abweichung wird hauptsächlich durch die niederen Entwicklungskoeffizienten der relativen Leitfähigkeit bestimmt.

4.4. Der synaptische Strom und die Ladung der Neuronmembran

Für die gesamte Ladung Q auf der Membran der Nervenzelle, welche zu einer Spannungsverteilung U(x) gehört, findet man mit den in den Gleichungen (2.1.), (2.5.) und (2.6.) gegebenen Definitionen

(4.23.) $Q=\tau H[U,1]$,

wobei 1 für eine dimensionslose Funktion mit dem Wert eins steht. Eine Strominjektion I(t) am Ort y verursacht nach Gleichung (2.53.) die Spannungsverteilung

(2.53.) $$U(x,y,t)=\sum_{n=0}^{\infty} \underline{v}_n(x)\underline{v}_n(y)\,\tau^{-1}\int_0^{\infty}\mathrm{Exp}(-t'/\tau_n)I(t-t')dt'.$$

Setzt man dies in die Gleichung (4.23.) ein, so ergibt sich

(4.24.) $$Q(t)=\sum_{n=0}^{\infty} H[\underline{v}_n(x),1]\underline{v}_n(y)\int_0^{\infty}\mathrm{Exp}(-t'/\tau_n)I(t-t')dt'$$

für die entsprechende Ladung auf der Membran des Somas und der Dendriten.

Ist die Zeitkonstante der Membran unabhängig vom Ort und fließt durch die Enden der Dendriten kein Strom, so ist für $\beta=0$, wie schon mehrfach erwähnt, die niederste Eigenfunktion eine Konstante und es ist $\tau_0=\tau_m$. Auf Grund der Orthonormalität der EF verschwinden dann sämtliche höheren Summanden und die Formel für die Ladung vereinfacht sich zu

(4.24'.) $$Q(t) = \int_0^{\infty}\mathrm{Exp}(-t'/\tau_m)I(t-t')dt',$$

was die Lösung der Differentialgleichung

$$(4.25.) \qquad \dot{Q}(t)+Q(t)/\tau_m=I(t)$$

für die Ladung Q ist. Bei einer Gleichstrominjektion I_o erreicht z.B. die Ladung der Neuronenmembran den Wert

$$(4.26.) \qquad Q_o=\tau_m I_o \ .$$

Unter den obigen Bedingungen beschreibt der Summand mit n=o in Gleichung (2.53.) gerade das Verhalten der mittleren Spannung

$$(4.27.) \qquad \overline{U}(t)=\underline{v}_o^2\tau^{-1}\int_o^\infty \mathrm{Exp}(-t'/\tau_m)I(t-t')dt'=\underline{v}_o^2\tau^{-1}Q(t) \quad ,$$

welche proportional zu der Ladung der Neuronmembran ist. In Übereinstimmung mit Gleichung (4.20.) erhält man daraus die gesamte elektrische Kapazität der Nervenzellmembran

$$(4.20'.) \qquad C_N=Q(t)/\overline{U}(t)=\underline{v}_o^{-2}\tau$$

als Quotient der Ladung und dieser Spannung.

Die Dauer eines synaptischen Stromes ist im allgemeinen sehr kurz gegenüber der Zeitkonstanten τ_m. Für den Zeitverlauf der Ladung der Membran, welche durch einen solchen Strom hervorgerufen wird, kann man daher die folgende Näherung anwenden

$$(4.28.) \qquad Q(t)=\int_o^\infty \mathrm{Exp}(-t'/\tau_m)I(t-t')dt' \approx Q_o\mathrm{Exp}(-t/\tau_m) \quad \text{für } t>o \ .$$

wenn der "Schwerpunkt" des synaptischen Stromes $t_o = Q_o^{-1}\int_{-\infty}^{\infty} t'I(t')dt'$ bei $t_o=o$ liegt. $Q_o=\int_{-\infty}^{\infty} I(t')dt'$ ist dabei die gesamte, an der Synapse eingeströmte Ladung. Unabhängig vom Ort der Synapse läßt sich diese Ladung aus der Messung des postsynaptischen Potentials am Soma einfach bestimmen. Ermittelt man nämlich aus dem postsynaptischen Potential die Spannungsamplitude der zur Zeitkonstanten $\tau_o=\tau_m$ gehörenden Exponentialfunktion, so ist diese nach den Gleichungen (2.53.) und (2.27.) gerade $\bar{U}(o)=\underline{v}_o^2\tau^{-1}Q_o$. Wurde die Kapazität $C_N=\underline{v}_o^{-2}\tau$ vorher gemessen, so findet man die gesuchte Ladung nach der Formel

(4.29.) $\quad Q_o=C_N\bar{U}(o)$.

Bei einer beliebigen Anfangsverteilung der Ladung Q_o auf der Membran einer Nervenzelle wird die gesamte Ladung nach Gleichung (4.25.) exponentiell mit der Zeitkonstante τ_m der Membran abklingen. Betrachtet man jedoch den dazugehörigen Spannungstransienten für irgendeinen Punkt der Nervenzelle, so setzt sich dieser im allgemeinen aus einer Linearkombination verschieden schnell abklingender Exponentialfunktionen zusammen. Was bedeuten nun die Komponenten mit einer Zeitkonstanten kleiner als τ_m ? Sie kommen nur zum Tragen, wenn die Polarisation der Nervenzelle nicht überall gleich ist. Auf Grund eines Spannungsgradienten wird dann ein Längsstrom in den Dendriten fließen, der für einen Ausgleich der unterschiedlichen Polarisation sorgt. Dieser Strom verändert die gesamte Ladung der neuronalen Membran nicht, sondern er be-

einflußt nur die Verteilung dieser Ladung und damit auch die lokale Spannung. Sämtliche Summanden mit $n \geq 1$ haben also mit der Beschreibung dieser Ausgleichsvorgänge zu tun. Die entsprechenden Zeitkonstanten τ_n werden daher gelegentlich als Ausgleichszeitkonstanten bezeichnet [42,45].

Anhand eines Beispiels soll der hier geschilderte Sachverhalt noch einmal veranschaulicht werden. Bild 7 zeigt den berechneten Spannungsverlauf nach der Beendigung einer Gleichstrominjektion von I_o=10 nA und einer Dauer $t_o > 7\tau$ am Ende eines Membranzylinders mit der elektrischen Länge L=1. Das obere Diagramm zeigt die Spannungsverteilung als Funktion des elektrotonischen Abstandes im Ausgangszustand und zu drei späteren Zeitpunkten. Das untere Diagramm zeigt die Spannungstransienten an den beiden Enden des Membranzylinders in einem logarithmischen Maßstab.

Es wird deutlich, daß die Membranspannung in dem Teil des Membranzylinders, welcher am Anfang weniger stark polarisiert war, zunächst kaum abnimmt, während sie auf Grund des Ausgleichstromes im anfänglich stark polarisierten Teil des Zylinders zunächst schneller abnimmt, als es der Zeitkonstante der Membran entspricht. In einer Zeit von etwa 0.3τ erfolgt ein Ausgleich der Spannung, welche dann überall mit der Zeitkonstanten der Membran abnimmt. Im logarithmischen Maßstab ergibt dies eine Gerade. Durch Extrapolation dieser Geraden bis zum Zeitpunkt t=0, findet man die Spannung $\bar{U}(o)$=12.5 mV. Bei experimentellen

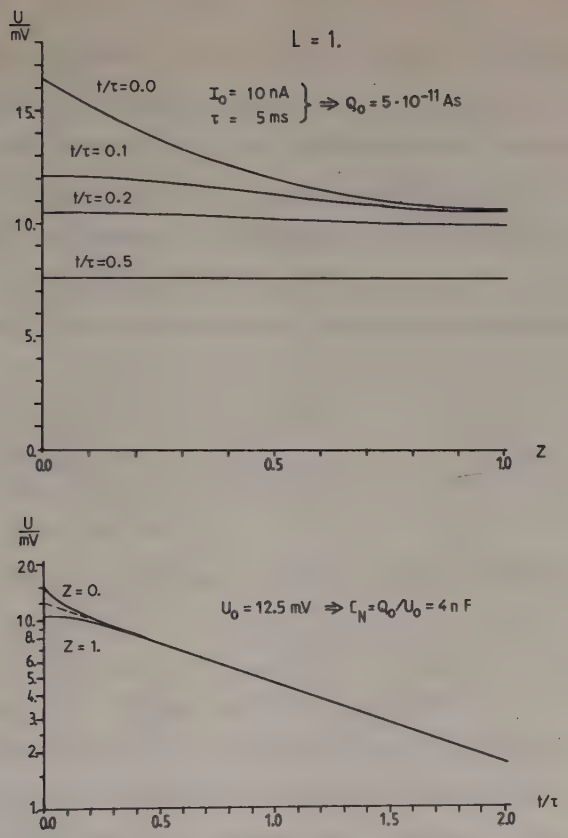


Bild 7: Berechneter Spannungsverlauf nach Beendigung einer Gleichstrominjektion von 10 nA zur Zeit t=o am einen Ende eines äquivalenten Membranzylinders. Oberes Diagramm: Der Spannungsverlauf in Abhängigkeit vom elektrotonischen Abstand z für vier verschiedene Zeitpunkte. Unteres Diagramm: Die Spannungstransienten an den beiden Enden des Membranzylinders in einer logarithmischen Darstellung. Der Berechnung wurden die folgenden Parameter zu Grunde gelegt: Elektrotonische Länge des Membranzylinders L=1, Fläche der Membran $F=2\cdot10^{-3}$ cm^2, Zeitkonstante der Membran τ=5 msec, spezifische Kapazität der Membran $c_m=2\mu F\ cm^{-2}$. Weitere Erklärungen werden im Text gegeben.

Daten enthält die Abszisse die Echtzeit, und man findet die Zeitkonstante $\tau_o=\tau_m$ aus der Steigung dieser Geraden. Ist die Zeitkonstante der Membran z.B. 5 ms, so ist die Anfangsladung des Membranzylinders $Q_o=I_o\tau_m=5\cdot10^{-11}$As, und die gesamte Kapazität ergibt sich zu $C_N=Q_o/\bar{U}(o)=4$nF. Für die Anfangsspannung am Zylinderende z=o zur Zeit t=o, findet man $U(o)=16.4$ mV, d.h. der Eingangswiderstand des Membranzylinders ist $R_N=U(o)/I_o=$ 1.64 MΩ.

Das Bild 8 veranschaulicht die Situation, wenn am einen Ende desselben Membranzylinders eine kurz andauernde "synaptische" Strominjektion erfolgt. Der Berechnung wurde der Strom

$$I(t)=4\mathrm{Exp}(-20t/\tau)\text{nA} \qquad \text{für } t\geq o$$

zugrunde gelegt. Bei einer Zeitkonstanten der Membran von 5 ms ist die injizierte Ladung $Q_o=10^{-12}$As. Der Schwerpunkt der Fläche unter der Stromkurve liegt bei 0.05 τ. Hier sind die Ausgleichsvorgänge noch ausgeprägter. Aus der logarithmischen Darstellung des "postsynaptischen" Potentials von den beiden Enden des Zylinders ersieht man, daß die Spannung erst nach einer Zeit von etwa 0.6 τ ausgeglichen ist.

Extrapoliert man den monoexponentiellen Anteil dieses "synaptischen Potentials" bis zum Schwerpunkt der Strominjektion, so findet man eine Spannungsamplitude $\bar{U}(o)=0.25$ mV. Mit der vorher bereits ermittelten Kapazität $C_N=4$nF für die gesamte Membran findet man für die injizierte Ladung $Q_o=C_N\bar{U}(o)=10^{-12}$As,

was selbstverständlich mit der Ladung aus der der Berechnung zugrunde gelegten Strominjektion übereinstimmt. Es wird hier jedoch eine Schwierigkeit bei der Bestimmung der an der Synapse eingeströmten Ladung deutlich. Aus der Form der synaptischen Potentiale muß der Zeitpunkt für den Schwerpunkt der synaptischen Strominjektion abgeschätzt werden. Es ergibt sich daher ein gewisser Fehler bei der Bestimmung von $\bar{U}(o)$. Die Größe dieses Fehlers hängt etwas von der Zeitdauer der synaptischen Strominjektion ab, sollte sich aber für eine normale Dauer des synaptischen Stromes unter 5% halten lassen.

Die Bilder 7 und 8 sind zwar für einen einfachen Membranzylinder mit der elektrotonischen Länge L=1 berechnet worden, aber für die in einer Nervenzelle gemessenen Spannungstransienten kann man qualitativ dieselben Ergebnisse erwarten. Bei der Injektion einer Stromstufe von I_o =1.8 nA in das Neuron von Bild 6 erhält man, für den Vorfaktor der niedrigsten exponentiellen Komponente des zeitlich differenzierten Spannungstransienten, einen Wert von $\tau^{-1}\underline{v}_o^2 I_o = 1.8 Vs^{-1}$, wenn man das graphische Verfahren von Bild 6A verwendet. Daraus ergibt sich als Abschätzung für die gesamte Kapazität der Membran des Somas und der Dendriten dieser Nervenzelle $C_N = \tau \underline{v}_o^{-2} = 1.0$ nF. Da die Nervenzelle nicht vollständig rekonstruiert werden konnte, kennt man für die gesamte Oberfläche des Somas und der Dendriten nur die Abschätzung $F_N > 2.44 \cdot 10^{-4} cm^2$. Damit erhält man als Abschätzung für die spezifische Kapazität $c_m = C_N/F_N < 4.1\ \mu F cm^{-2}$ und für den spezifischen Widerstand der Zellmembran $R_m = \tau F_N/C_N > 7.1 \cdot 10^2\ \Omega cm^2$, wenn man noch annimmt, daß τ mit dem in

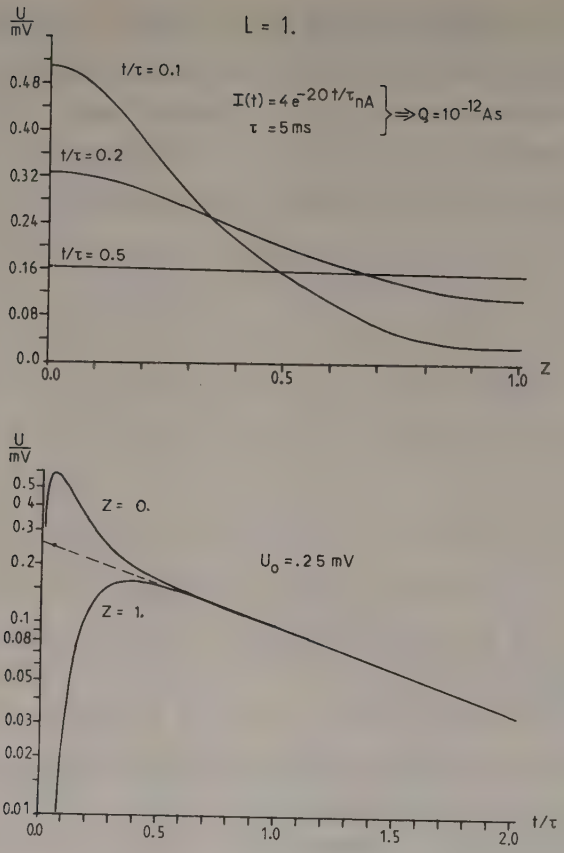


Bild 8: Berechneter Spannungsverlauf für eine Strominjektion $I(t)=4Exp(-20t/\tau)$ nA für $t \geq o$ am einen Ende eines äquivalenten Membranzylinders. Oberes Diagramm: Der Spannungsverlauf in Abhängigkeit vom elektrotonischen Abstand z für drei verschiedene Zeitpunkte. Unteres Diagramm: Die Spannungstransienten an den beiden Enden des Membranzylinders in einer logarithmischen Darstellung. Die Parameter des Membranzylinders sind identisch mit den Werten in Bild 7. Weitere Erklärungen werden im Text gegeben.

Bild 6A ermittelten Wert von τ_o=2.9 ms übereinstimmt.

Die oben durchgeführten Berechnungen sind nur dann theoretisch exakt, wenn die Voraussetzungen erfüllt sind, daß die niedrigste Eigenfunktion der Nervenzelle eine Konstante ist. Sind diese Bedingungen jedoch nicht erfüllt, so ermittelt man auf diese Weise nur Näherungswerte für die gesuchten Größen, welche erst dann mit dem theoretisch exakten Wert übereinstimmen, wenn sie noch mit einem Korrekturfaktor multipliziert werden. Ermittelt man z.B. die gesamte Kapazität C_N der Membran des Somas und der Dendriten einer Nervenzelle, so ist der entsprechende Korrekturfaktor $\underline{v}_o^2(o)g_m F_N$. Bei der Bestimmung der Ladung Q_o, welche bei der Aktivierung einer Synapse am Ort y in eine Nervenzelle strömt, ist $\underline{v}_o(o)/\underline{v}_o(y)$ der Korrekturfaktor, d.h. wenn eine Synapse am Soma aktiviert wird, ist die beschriebene Methode zur Bestimmung der Ladung Q_o auch dann theoretisch exakt, wenn die niedrigste Eigenfunktion keine Konstante ist.

4.5. Die Kapazität der Somamembran

Nach den Definitionen in den Gleichungen (2.1.), (2.3.) und (2.6.) ist die Kapazität der Somamembran $\tau\rho(o)$. Beachtet man, daß die Reihenentwicklung der $\tilde{\delta}$-Funktion nach Gleichung (2.51.) durch

$$\tilde{\delta}(x)=\rho(o)\sum_{n=o}^{\infty}\underline{v}_n(o)\underline{v}_n(x)$$

gegeben ist, so erhält man daraus unter Berücksichtigung von $\tilde{\delta}(o)=1$

$$(4.30.) \qquad (\tau\rho(o))^{-1}=\tau^{-1}\sum_{n=o}^{\infty} v_n^2(o)$$

für den Kehrwert der Kapazität der Somamembran. Der rechts stehende Ausdruck entspricht der Gewichtsfunktion (4.4.) zur Zeit t=o.

Bei dem Versuch, die Kapazität der Somamembran aus dem Verlauf der gemessenen Gewichtsfunktion einer Nervenzelle zu bestimmen, ist jedoch Vorsicht geboten. Aufgrund der bandbegrenzenden Eigenschaften der verwendeten Mikroelektroden und durch andere Artefakte sind die Werte der gemessenen Gewichtsfunktion für sehr kleine Zeiten t>o verfälscht. Ermittelt man jedoch mit Hilfe eines Computerprogrammes die Summe der Vorfaktoren der exponentiellen Komponenten, welche den späteren Verlauf der Gewichtsfunktion approximieren (siehe Abschnitt 4.1.3.), so erhält man einen Wert, welcher gegenüber dem theoretischen Wert der Gewichtsfunktion G(o) bis um einen Faktor 2 zu klein ist. Die Kapazität der Somamembran läßt sich also aus den gemessenen Daten nur grob abschätzen.

4.6. Die Bestimmung der elektrischen Parameter von Nerven- und Muskelfasern

Axone und Muskelfasern können häufig als "unendlich lange" Membranzylinder betrachtet werden. In Abschnitt 3.4. wurde gezeigt, daß die Spannungstransienten durch drei Parameter der Fasern bestimmt werden: die Zeitkonstante τ der Membran, den Eingangswiderstand $R_{in}=P^{-1}\lambda/2$ und die Längskonstante λ. Bei der Messung in Fasern wird meist mit zwei separaten Elektroden gearbeitet. Über die eine Elektrode wird Strom injiziert, die zweite Elektrode dient der Messung des Spannungstransienten in einigem Abstand. Wird der Spannungstransient für eine stufenförmige Strominjektion $I_0\Theta(t)$ gemessen und nach der Zeit differenziert, so erhält man nach Gleichung (3.69.)

$$\dot{U}(o,z,T)=I_0P^{-1}\lambda/2(\pi t\tau)^{-1/2}\mathrm{Exp}(-t/\tau-z^2\tau/(4t))=I_0G(z,t)\ , \tag{4.31.}$$

wenn die Spannungselektrode den elektrotonischen Abstand z von der Stelle der Strominjektion besitzt. (Selbstverständlich läßt sich die Gewichtsfunktion G(z,t) dieses Problems entsprechend den Ausführungen in Abschnitt 4.1. auch auf andere Weise bestimmen). Multipliziert man dieses Signal mit $t^{1/2}$ und bildet den natürlichen Logarithmus, dann erhält man

$$\log(\dot{U}(o,z,t)t^{1/2})=\log(I_0(\pi\tau)^{-1/2}P^{-1}\lambda/2)-t/\tau-z^2\tau/(4t)\ . \tag{4.32.}$$

Das Bild 9 zeigt ein entsprechendes Beispiel. Teil A zeigt die berechneten Spannungstransienten für vier verschiedene elektrotonische Abstände der Spannungselektrode bei einer stu-

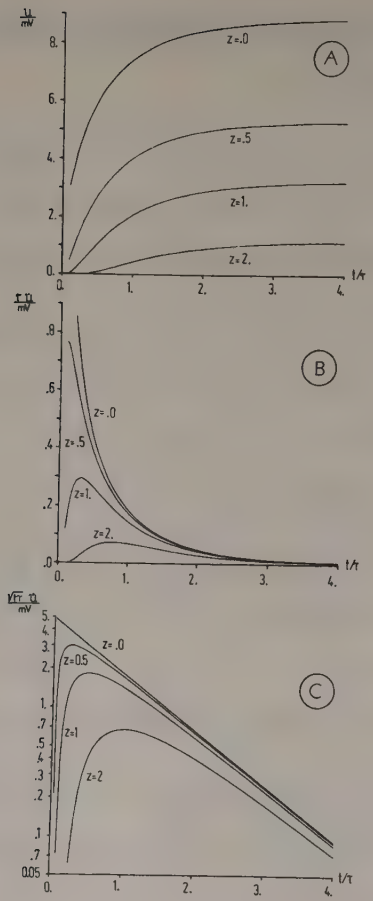


Bild 9: Berechneter Spannungsverlauf bei einer stufenförmigen Gleichstrominjektion in einen "unendlich langen" Membranzylinder. A: Die Spannungstransienten für vier verschiedene elektrotonische Abstände vom Ort der Strominjektion. B: Das zeitliche Differential der Transienten von Teil A. C: Logarithmische Darstellung von $\dot{U}(o,z,t)(t\tau)^{1/2}$. Der Berechnung liegt der Wert $I_o \pi^{1/2} P^{-1} \lambda/2 = 5$ mV zugrunde. Weitere Erklärungen werden im Text gegeben.

fenförmigen Strominjektion. Teil B zeigt die entsprechenden, zeitlich differenzierten Spannungstransienten. Teil C zeigt $\dot{U}(o,z,t)(t\tau)^{1/2}$ in logarithmischer Darstellung. Die Bestimmung der Parameter aus einem gemessenen Spannungstransienten kann nun folgendermaßen durchgeführt werden: Man trägt $\dot{U}(o,z,t)t^{1/2}$ in einer logarithmischen Darstellung entsprechend zu Bild 9C auf. Dann wird die dazugehörige Asymptote bestimmt. Sie entspricht der Kurve für z=o in Bild 5C. Aus der Steigung dieser Geraden bestimmt man die Membranzeitkonstante τ. Aus dem Wert der Asymptoten für t=o erhält man $I_o(\pi\tau)^{1/2}p^{-1}\tau/2$. Trägt man die Differenz von $\dot{U}(o,z,t)t^{-1/2}$ zu der Asymptoten jetzt als Funktion von t^{-1} wieder in logarithmischer Darstellung auf, so muß sich nach Gleichung (4.32.) eine Gerade ergeben. Dies ist ein guter Test, ob die Asymptote richtig ermittelt wurde. Aus der Steigung dieser Geraden erhält man dann $z^2\tau/4$. Die charakteristische Länge λ ist dann der Quotient aus dem Abstand der beiden Elektroden und der elektrotonischen Entfernung z. Dieses hier geschilderte Verfahren zur Bestimmung der "Kabel" Parameter läßt sich selbstverständlich mit Hilfe eines Computers exakter und schneller durchführen.

4.7. Der spezifische Widerstand des Zytoplasmas und die Greensche Funktion für eine Strominjektion ins Soma

Wenn die geometrischen Abmessungen einer Nervenzelle aus histologischen Untersuchungen bekannt sind und die Kapazität und die Leitfähigkeit der Membran unabhängig vom Ort sind, dann kann das in Abschnitt 3.2. geschilderte Verfahren zur Bestimmung der Eigenwerte und Eigenfunktionen des Neurons angewendet werden. Jedoch um die Eigenwerte explizit berechnen zu können, benötigt man noch die Werte der spezifischen Leitfähigkeit der Membran g_m und des spezifischen Widerstandes des Zytoplasmas R_a. Wurde die gesamte Leitfähigkeit der Membran G_N dieser Nervenzelle entsprechend Abschnitt 4.3. ermittelt, so erhält man den entsprechenden spezifischen Wert

(4.33.) $\quad g_m = G_N / F_N$

wenn G_N durch die Oberfläche des Neurons F_N dividiert wird.

Wurde der Eingangswiderstand der Nervenzelle R_N gemessen, dann kann jetzt, entsprechend der Methode von Abschnitt 3.2., die Greensche Funktion für eine Strominjektion ins Soma berechnet werden. Dabei wird ein Schätzwert von R_a verwendet und dann mit $\alpha_o^2 = -2 g_m R_a$ die Rückkoppelungskonstante $\beta(\alpha_o^2)$ errechnet. R_a wird nun variiert, bis die Rückkoppelungskonstante den Wert $\beta(-2 g_m R_a) = R_N^{-1}$ erhält. Dadurch ist dann der spezifische Widerstand des Zytoplasmas R_a festgelegt. Dieser so errechnete Wert kann dann mit dem anderweitig gemessenen Wert von R_a [57] verglichen werden. Wird die bei dieser Berechnung ermittelte Funktion $v_o(x)$ noch so normiert, daß ihr Wert am

Soma gleich dem scheinbaren Eingangswiderstand $R_s(\beta)$ aus Gleichung (4.3.) ist, dann stellt

(3.47'.) $G(x,o)=v_o(x)R_s(\beta)/v_o(o)$

die Greensche Funktion für eine Strominjektion ins Soma bei der Spannungs-Strom-Rückkoppelung β dar. Für $\beta=o$ ist $R_s(\beta)=R_N$.

Gelegentlich ist auch die Greensche Funktion desselben Neurons, jedoch für einen hypothetischen Wert der spezifischen Leitfähigkeit der Membran $\tilde{g}_m$ von Interesse. In den Gleichungen, welche Autokorrelationsfunktionen von Spannungssignalen enthalten, kommen z.B. die Reihenentwicklungen der Greenschen Funktion für die spezifische Leitfähigkeit $\tilde{g}_m=g_m(1+E_n)$ für $(n=0,1,2,...)$ vor. Soll eine solche Funktion ermittelt werden, so wird für $\tilde{\alpha}_o^2=-2\tilde{g}_m R_a$ wie zuvor die entsprechende "Eigenfunktion" $\tilde{v}_o(x)$ und $\beta(-2\tilde{g}_m R_a)$ berechnet. Der hypothetische Eingangswiderstand für die spezifische Leitfähigkeit $\tilde{g}_m$ ist dann $\tilde{R}_N=1/\beta(-2\tilde{g}_m R_a)$. Mit Hilfe der Gleichungen (4.3.) und (3.47'.) kann dann aus der Funktion $\tilde{v}_o$ die entsprechende Greensche Funktion bestimmt werden.

Neben dem oben geschilderten Verfahren, um den spezifischen Widerstand des Zytoplasmas einer Nervenzelle R_a zu ermitteln, gibt es noch eine ganz andere Möglichkeit, den Wert von R_a abzuschätzen. Betrachtet man die Rückkoppelungskonstante β als Störparameter und sind $\underline{v}_n$ die Eigenfunktionen und E_n die

Eigenwerte des untersuchten Neurons für ß=o, so ergibt sich aus der Störungstheorie von Abschnitt 3.3. für die niederste Eigenfunktion des gestörten Systems

$$(4.34.) \qquad \underline{w}_o(o,ß)=\underline{v}_o(o)+ß\sum_{n=1}^{\infty} v_o(o)v_n^2(o)(E_n-E_o)^{-1}+\ldots\ldots$$

und somit

$$(4.35.) \qquad \tau^{-1}w_o^2(o,ß)=\tau^{-1}v_o^2(o)(1+2ß\sum_{n=1}^{\infty} v_n^2(o)(E_n-E_o)^{-1}+\ldots..),$$

wenn man jeweils nur den in der Störung linearen Anteil explizit berücksichtigt. Wird die Gewichtsfunktion der Nervenzelle für ß=o und für einige positive und negative Werte der Rückkoppelungskonstanten mit $|ß|\ll R_N^{-1}$ gemessen, so läßt sich daraus der Vorfaktor der jeweils niedrigsten exponentiellen Komponente $\tau^{-1}\underline{w}_o^2(o,ß)$ bestimmen und damit die Größe

$$(4.36.) \qquad A=\sum_{n=1}^{\infty} v_n^2(o)(E_n-E_o)^{-1}=\sum_{n=1}^{\infty}\tau^{-1}\underline{v}_n^2(o)(\tau_n^{-1}-\tau_o^{-1})^{-1}$$

aus den Messungen ermitteln. Für ß=o und eine uniforme relative Leitfähigkeit der Membran des Neurons ist der niedrigste Eigenwert $E_o=1$, und man erhält mit Gleichung (3.45.)

$$(4.37.) \qquad A=\sum_{n=1}^{\infty} v_n^2(o)(E_n-1)^{-1}=2R_aB \quad .$$

Dabei ist

$$(4.38.) \qquad B=\sum_{n=1}^{\infty} v_n^2(o)g_m\alpha_n^{-2} \quad .$$

Mit Hilfe des Computerprogrammes zur Berechnung der EW und EF lassen sich die Werte $\underline{v}_n^2(o)g_m$ und α_n^2 allein aus den geometrischen Abmessungen der untersuchten Nervenzelle berechnen. Die Summe B läßt sich somit aus den geometrischen Abmessungen des untersuchten Neurons näherungsweise bestimmen, wobei die Genauigkeit des Näherungswertes für die Größe B davon abhängt, wieviele Glieder der Reihe (4.38.) berechnet und aufsummiert werden. Mit dem aus den Messungen ermittelten Wert von A und dem berechneten Näherungswert von B erhält man dann aus Gleichung (4.37.) eine Abschätzung für den spezifischen Widerstand des Zytoplasmas R_a der untersuchten Nervenzelle.

Diese Methode zur Bestimmung des spezifischen Widerstandes des Zytoplasmas soll an einem Beispiel veranschaulicht werden. Aus den geometrischen Abmessungen der Nervenzelle von Bild 6 wurde der Verlauf der Größen β und $\underline{v}_o^2(o)G_N$ in ihrer Abhängigkeit von α bzw. $\tilde{\alpha}=i\alpha$ für $R_a=70\ \Omega cm$ berechnet und in Bild 10 dargestellt. Die spezielle Wahl des verwendeten Maßstabes läßt erkennen, daß in guter Näherung der lineare Zusammenhang

$$w_o^2(o,\beta)G_N=1+2\beta\cdot 0.96\ M\Omega$$

erfüllt ist, solange $|\beta|<1.5\cdot 10^{-7}\Omega^{-1}$ ist, d.h. man entnimmt dem Bild 10 für die Größe A den Wert $A\approx 0.96\ M\Omega$. Ein Näherungswert für die Größe B läßt sich aus den berechneten Werten bestimmen, welche in Tabelle 1A angegeben wurden. (Dabei ist zu berücksichtigen, daß in der Spalte für $\underline{v}_n^2(o)$ tatsächlich die berechneten Zahlenwerte von $\underline{v}_n^2(o)g_m\cdot 750\ \Omega cm^2$ angege-

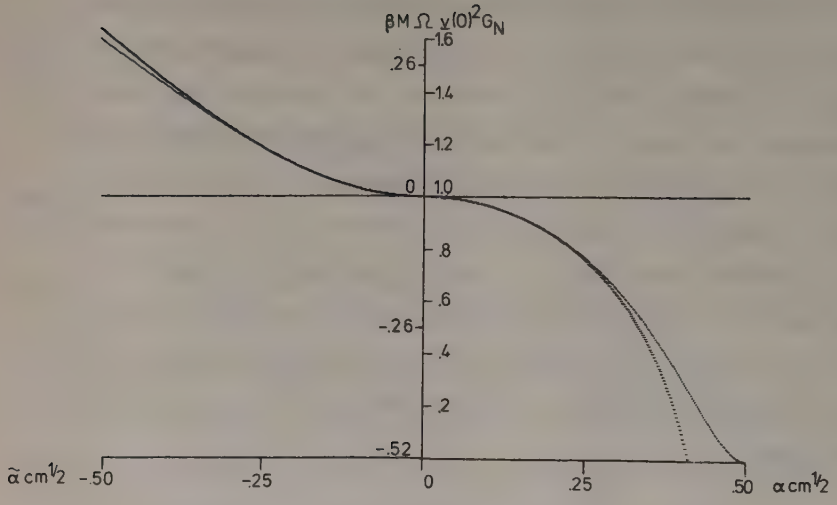


Bild 10: Berechneter Verlauf der Größe β (kleine Querstriche) und $\underline{v}(o)^2 G_N$ (Punkte) in ihrer Abhängigkeit von α und $\tilde{\alpha}=i\alpha$. Die Berechnung erfolgte für das inspiratorisch aktive Motoneuron, dessen geometrische Abmessungen in Bild 6C dargestellt sind [34] (siehe auch Bild 5). Für den spezifischen Widerstand des Zytoplasmas wurde R_a=70 Ωcm als Parameter verwendet. Weitere Erklärungen werden im Text gegeben.

ben sind.) Man erhält als Näherungswert für B

$$B > \sum_{n=1}^{18} \underline{v}_n^2(o) g_m \alpha_n^2 = 6.12 \cdot 10^3 \text{cm}^{-1}$$

und damit als Abschätzung für den spezifischen Widerstand des Zytoplasmas

$$R_a < 78.4\ \Omega\text{cm}.$$

Die Abweichung von dem tatsächlichen Wert R_a=70Ωcm rührt hauptsächlich davon her, daß bei der Berechnung des Näherungswertes für die Größe B noch zu wenig Glieder der Reihe aufsummiert wurden.

Ein Näherungswert für die Größe A, der etwa um den gleichen Faktor zu klein ist, wie der entsprechende Wert für B, läßt sich aus der, für ß=o gemessenen Gewichtsfunktion der Nervenzelle ermitteln. Wie im Abschnitt 4.1.3. dargelegt wurde, lassen sich durch eine Analyse der gemessenen Gewichtsfunktion mit Hilfe eines Computerprogrammes zwar nicht die Zeitkonstanten und Vorfaktoren der einzelnen Komponenten ermitteln, sondern es werden in der Regel jeweils mehrere der höheren Komponenten zu einer Gruppe zusammengefaßt und durch eine exponentielle Komponente approximiert. Trotzdem lassen sich die mit dem Computerprogramm ermittelten Zeitkonstanten und Vorfaktoren gut dazu verwenden,einen Näherungswert für die Summe in Gleichung (4.36.) zu berechnen. Anstatt der tatsächlichen Summen A und B, werden also einander entsprechende Partialsummen bestimmt. Da beide Näherungswerte etwa um den selben Faktor zu klein sind, ergibt sich für den daraus ermittelten spezifischen Widerstand des Zytoplasmas ein relativ genauer Wert. Verwendet man z.B. die mit den beiden verschiedenen Computerprogrammen aus der Gewichtsfunktion berechneten Zahlenwerte der Tabelle 1B bzw. 1C, so erhält man für A den Näherungswert 0.874 MΩ bzw. 0.907 MΩ. Mit dem oben berechneten entsprechenden Näherungswert für B von $6.12 \cdot 10^3 cm^{-1}$ ergibt sich dann für den spezifischen Widerstand des Zytoplasmas 71.4 Ωcm bzw. 74.1 Ωcm.

4.8. Die Lokalisation von Synapsen

Häufig verzweigt sich ein afferentes Axon und bildet an mehreren Stellen einer Nervenzelle "en passant" Synapsen und terminale Synapsen aus, welche durch ein Aktionspotential einigermaßen synchron aktiviert werden. Besitzt das Axon an J verschiedenen Stellen $y_1, y_2, \ldots\ldots y_J$ des Neurons Synapsen und hat der synaptische Strom an allen Synapsen denselben Verlauf, so erhält man mit Gleichung (2.53.) für das postsynaptische Potential am Soma

$$(4.39.) \qquad U(o,t)=\tau^{-1}\sum_{n=o}^{\infty} v_n(o)\sum_{j=1}^{J} v_n(y_j)q_j\int_o^{\infty}Exp(-t'/\tau_n)I(t-t')dt' \quad ,$$

wenn I(t) der insgesamt in das Neuron fließende Strom ist und an der j -ten Synapse der Anteil q_j fließt, d.h. es ist

$$(4.40.) \qquad \sum_{j=1}^{J} q_j=1 \quad .$$

Bei der Bestimmung der in die Nervenzelle strömenden Gesamtladung Q_o aus dem gemessenen postsynaptischen Potential von Abschnitt 4.4. verursacht dieser Sachverhalt keine zusätzlichen Schwierigkeiten, da die niederste EF für ß=o eine Konstante ist. Will man jedoch aus der Form des postsynaptischen Potentials auf den elektrotonischen Abstand der daran beteiligten Synapsen vom Soma schließen, so führt dieser Sachverhalt zu erheblichen Schwierigkeiten. Um zusätzliche Komplikationen zu vermeiden, wird angenommen, daß die spezifische Leitfähigkeit und Kapazität der Membran unabhängig vom Ort

ist. Wenn das afferente Axon nur eine einzige Synapse an der untersuchten Nervenzelle besitzt, dann vereinfachen sich die Formeln, welche man erhält, und man kann die Lokalisation dieser Synapse abschätzen.

4.8.1. Das Spannungs-Zeit-Integral des postsynaptischen Potentials

Wendet man die Formeln über das Spannungs-Zeit-Integral von Abschnitt 2.7.4. an, dann findet man für die "Fläche" des am Soma registrierten postsynaptischen Potentials

$$W(o)=Q_o \sum_{j=1}^{J} q_j \sum_{n=o}^{\infty} \underline{v}_n(o)\underline{v}_n(y_j)/E_n \quad .$$

Dividiert man noch durch die Ladung Q_o, welche entsprechend Abschnitt 4.4. bestimmt werden kann, dann ergibt sich

$$W(o)/Q_o = \sum_{j=1}^{J} q_j \sum_{n=o}^{\infty} \underline{v}_n(o)\underline{v}_n(y_j)/E_n \qquad (4.41.)$$

eine Summe mit den Gewichtsfaktoren q_j über die Werte der Greenschen Funktion (für eine Strominjektion ins Soma) am Ort der Synapsen.

4.8.2. Der Wert einer Eigenfunktion am Ort der Synapsen

Bei der Bestimmung der an den Synapsen in die Nervenzelle geflossenen Ladung Q_o wird für ß=o das postsynaptische Potential gemessen und daraus der Faktor

$$(4.42.) \qquad a_o = Q_o \tau^{-1} \underline{v}_o(o) \sum_{j=1}^{J} \underline{v}_o(y_j) q_j = Q_o \tau^{-1} \underline{v}_o^2(o) = Q_o / C_N$$

ermittelt. Wurde das postsynaptische Potential auch für verschiedene Werte der Rückkoppelungskonstanten ß≠0 gemessen, oder entsprechend aus der Messung für ß=o umgerechnet (siehe Diskussion 5.1.3.1.), dann kann man daraus mit numerischen Methoden den Faktor

$$(4.43.) \qquad a_i(\beta) = Q_o \tau^{-1} \underline{v}_i(o,\beta) \sum_{j=1}^{J} \underline{v}_i(y_j,\beta) q_j \qquad \text{für } i=o$$

bestimmen. Falls die Dauer des synaptischen Stromes auch noch kurz gegenüber einer Zeitkonstanten $\tau_i(\beta)$(für i>o) ist, so kann $a_i(\beta)$ auch für diesen Wert von i ermittelt werden. (Die im Abschnitt 4.1.3. erwähnten Einschränkungen müssen jedoch dabei beachtet werden.) Das zusätzliche Argument ß bedeutet hierbei nur, daß die entsprechenden Größen für diesen Wert der Rückkoppelung gelten. Aus einer Untersuchung der Gewichtsfunktion für eine Strominjektion ins Soma kann man die entsprechenden Faktoren $\tau^{-1} \underline{v}_i^2(o,\beta)$ ermitteln. Da angenommen werden kann, daß die Ladung Q_o bereits nach Abschnitt 4.4. bestimmt wurde, kann eine Analyse der Lokalisation der Synapsen von der Summe

(4.44.) $$s_i(\beta)=\sum_{j=1}^{J} q_j \underline{v}_i(y_j,\beta)/\underline{v}_i(o,\beta)$$

oder

(4.45.) $$p_i(\beta)=\underline{v}_i(o,\beta)\sum_{j=1}^{J} q_j \underline{v}_i(y_j,\beta)/\underline{v}_o^2(o,o)$$

ausgehend versucht werden.

4.8.3. Die Autokorrelationsfunktion des postsynaptischen Potentials

Definiert man die "Autokorrelationsfunktion" für ein zeitlich begrenztes Signal g(t) entsprechend zur Filterkorrelationsfunktion (4.11.) als

(4.11'.) $$\varphi_{gg}(t')=\int_{-\infty}^{\infty} g(t)g(t'+t)\,dt \quad ,$$

dann erhält man mit Gleichung (4.39.) für die Autokorrelationsfunktion des postsynaptischen Potentials

(4.46.) $$\varphi_{UU}(t')=\tau^{-1}\sum_{j=1}^{J} q_j \sum_{m=o}^{\infty} \underline{v}_m(o,\beta)\underline{v}_m(y_j,\beta)\sum_{i=1}^{J} q_i \sum_{n=o}^{\infty} \underline{v}_n(o,\beta)\underline{v}_n(y_i,\beta)$$

$$(E_m(\beta)+E_n(\beta))^{-1}\int_{-\infty}^{\infty} \exp(-|t|/\tau_m(\beta))\varphi_{II}(t'-t)\,dt \quad ,$$

wenn

(4.47.) $$\varphi_{II}(t')=\int_{-\infty}^{\infty} I(t)I(t'+t)dt$$

die Autokorrelationsfunktion des gesamten synaptischen Stromes I(t) darstellt. Für das Integral über diese Autokorrelationsfunktion des synaptischen Stromes erhält man

$$(4.48.)\qquad \int_{-\infty}^{\infty}\varphi_{II}(t')\,dt' = \int_{-\infty}^{\infty}\int_{-\infty}^{\infty} I(t)I(z)\,dt\,dz = Q_o^2$$

das Quadrat der Ladung, welche an den Synapsen in die Nervenzelle strömt. Ist die Dauer des synaptischen Stromes kurz gegenüber der Zeitkonstanten $\tau_o(\beta)$, so gilt dies auch für die Dauer der Autokorrelationsfunktion des synaptischen Stromes, und man kann diese Autokorrelationsfunktion in dem Faltungsintegral für die Zeitkonstante $\tau_o(\beta)$ durch einen Puls mit der "Fläche" Q_o^2 ersetzen. Der Vorfaktor zu dieser Exponentialfunktion kann aus der Autokorrelationsfunktion des gemessenen postsynaptischen Potentials ermittelt werden. Sein theoretischer Wert ist

$$(4.49.)\qquad a(\beta) = Q_o a_o(\beta) b_o(\beta)\ ,$$

wenn für $a_o(\beta)$ der Ausdruck aus Gleichung (4.38.) verwendet wird und

$$(4.50.)\qquad b_o(\beta) = \sum_{i=1}^{J} q_i \sum_{n=o}^{\infty} \underline{v}_n(o,\beta)\underline{v}_n(y_i,\beta)/(E_o(\beta)+E_n(\beta))$$

einen Mittelwert darstellt, wobei die Anteile der einzelnen synaptischen Ströme q_i als Gewichtsfaktoren dienen. Die Greensche Funktion, über deren Werte am Ort der Synapsen in Gleichung (4.50.) gemittelt wird, ist für die hypothetische spezifische Leitfähigkeit $\tilde{g}_m = (1+E_o(\beta))g_m$ und bei der Rückkoppelungskonstanten β zu berechnen.

4.8.4. Zur Anwendung der drei Methoden

Wenn die geometrischen Abmessungen der Nervenzelle aus histologischen Untersuchungen bekannt sind, so kann man die in den Methoden 4.8.2. und 4.8.3. benötigten Eigenfunktionen entsprechend Abschnitt 3.2. berechnen und die Greenschen Funktionen für die Methoden 4.8.1. und 4.8.3. werden entsprechend Abschnitt 4.6. bestimmt. Die Werte $W(o)/Q_o$, $s_i(\beta)$ bzw. $p_i(\beta)$ und $a(\beta)$ lassen sich aus den gemessenen Daten ermitteln. Wenn nur eine einzige Synapse an der Nervenzelle aktiviert wurde, dann kann man für jede der Methoden und für die verschiedenen Werte von β jeweils eine Anzahl von Lokalisationen y so wählen, daß die berechneten und gemessenen Werte übereinstimmen. Nur diejenige(n) Lokalisation(en) y_1, für welche die berechneten und gemessenen Werte von β im Rahmen der Meßgenauigkeit übereinstimmen, kommt als Ort der Synapse in Frage. Die Lage der Synapse kann möglicherweise nicht eindeutig bestimmt werden. Z.B. kann für eine Synapse an einem Dendritenbaum, der die Bedingung für die Reduktion zu einem äquivalenten Dendriten erfüllt, aufgrund der Symmetrie nur der elektrotonische Abstand dieser Synapse vom Soma ermittelt werden.

Wenn mehrere synaptische "Boutons" mit verschiedenen Lokalisationen an der Entstehung des postsynaptischen Potentials beteiligt sind, ist eine Analyse schwierig und hängt davon ab, was man über die Anzahl und die Gewichtsfaktoren dieser Synapsen voraussetzen kann. Im allgemeinen Fall liefern die verschiedenen Methoden (für die verschiedenen Werte von β) nicht-

lineare Gleichungen zur Bestimmung der Unbekannten q_1, q_2,.. ...., q_J und y_1, y_2, ..., y_J, wobei jedoch auch die Zahl 2J der zu bestimmenden Größen nicht bekannt ist. Man kann eventuell versuchen,eine Lösung dieser Gleichungen mit Hilfe der nichtlinearen Ausgleichsrechnung [61] zu erhalten. Eine Untersuchung der hierbei auftretenden vielfältigen Probleme würde jedoch den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Verfährt man stattdessen wie für eine einzige Synapse, so läßt sich mit jeder der Formeln wieder eine Reihe von Lokalisationen bestimmen, wobei jetzt allerdings keine der nach den verschiedenen Methoden oder für verschiedene Werte von ß berechneten Lokalisationen miteinander übereinstimmen müssen. Man kann so nur eine Abschätzung des "mittleren elektrotonischen Abstandes" der Synapsen erhalten.

4.9. Eine Möglichkeit zur Abschätzung einer Ortsabhängigkeit der spezifischen Kapazität und der relativen Leitfähigkeit der Membran

4.9.1. Vorbemerkung

Die Frage, ob die Leitfähigkeit oder gar die spezifische Kapazität der Membran einer Nervenzelle vom Ort abhängt, und wie stark eine solche Abhängigkeit möglicherweise ausgeprägt ist, ist nicht nur von Interesse hinsichtlich der Struktur dieser Nervenmembran, sondern auch im Zusammenhang mit den

folgenden Themen:

1.) Eine Ortsabhängigkeit der Leitfähigkeit der Membran kann zum Beispiel durch einen (annähernd stationären) synaptischen Zustrom zu diesem Neuron verursacht werden. Eine Analyse dieser Ortsabhängigkeit gibt dann Aufschluß darüber, wo an der Nervenzelle die aktiven Synapsen, welche diese Leitfähigkeitsänderungen hervorrufen, bevorzugt lokalisiert sind.

2.) Bei den Randbedingungen am Ende der Dendriten geht man im allgemeinen davon aus, daß durch das Ende der Dendriten kein Strom fließt. Wenn jedoch reale Neurone diese Voraussetzung nicht erfüllen, dann ist dies äquivalent zu der Annahme, daß am Ende der Dendriten eine entsprechend hohe Leitfähigkeit der Membran herrscht, was sich eventuell durch eine entsprechende Untersuchung überprüfen läßt.

3.) Fast sämtliche der in den vorigen Abschnitten beschriebenen Methoden zur Abschätzung von Parametern, welche das Neuron und seine Synapsen charakterisieren, gehen zunächst davon aus, daß die Zeitkonstante der Membran nicht vom Ort abhängt. Liegt eine Ortsabhängigkeit vor, dann können zwar die entsprechenden Formeln mit Hilfe der Störungstheorie modifiziert werden, jedoch muß dann für die konkrete Anwendung dieser Formeln auf Meßergebnisse die Ortsabhängigkeit bekannt sein. Es ist also aus verschiedenen Gründen wichtig, eine Möglichkeit zur Abschätzung einer Ortsabhängigkeit der Kapazität und relativen Leitfähigkeit der Membran einer Nervenzelle zu entwickeln.

Wenn eine Eigenfunktion w_n und der dazugehörige EW S_n exakt bekannt wären und die spezifische Kapazität der Membran unabhängig vom Ort ist, dann ließe sich die relative Leitfähigkeit der Membran k(x) einfach ermitteln. Man braucht dazu nur die EW Gleichung (2.16'.) für den Dendritenabschnitt j nach der relativen Leitfähigkeit

$$(4.51.) \qquad k_j(x_j)=(w_{nj}(x_j)\rho_j(x_j))^{-1}\frac{d}{dx_j}(P_j\frac{dw_{nj}}{dx_j})+S_n$$

aufzulösen. Auch wenn eine Greensche Funktion bekannt wäre, könnte man entsprechend vorgehen. Leider gibt es jedoch keine Möglichkeit, eine dieser Funktionen auch nur näherungsweise zu messen.

Bereits die Berechnung der Eigenfunktionen und Eigenwerte für eine Nervenzelle, deren Ortsabhängigkeit der spezifischen Kapazität und relativen Leitfähigkeit bekannt ist, birgt gewisse Schwierigkeiten in sich. Dies ist ein Grund für die Anwendung der Störungstheorie auf solche Probleme. Wenn man umgekehrt versucht, aus gemessenen Daten eine solche Ortsabhängigkeit zu ermitteln, steht man vor einem wesentlich komplizierteren Problem. Selbstverständlich kann man aus den gemessenen Daten die beiden Funktionen nicht vollständig bestimmen. Für die Funktionen nimmt man daher jeweils eine Entwicklung nach einem vollständigen System orthogonaler Funktionen an. Das Beste, was man erreichen kann, besteht dann darin, einige dieser Entwicklungskoeffizienten abzuschätzen. Eine Methode, wie man dabei vorgehen kann, wird im nächsten Abschnitt beschrieben. Dabei wird die Ortsabhängigkeit der spezifischen

Kapazität und relativen Leitfähigkeit als "Störung" aufgefaßt und die Störungstheorie von Abschnitt 3.3. in erster Ordnung angewendet.

4.9.2. Die Anwendung der Störungstheorie

Um die Störungstheorie anwenden zu können, wird ein ungestörtes System benötigt, welches dem untersuchten Neuron möglichst nahe kommt und für welches das Eigenwertproblem gelöst werden kann. Dazu betrachtet man eine Nervenzelle mit den gleichen geometrischen Abmessungen, einer relativen Leitfähigkeit der Membran $k(x)=1$ und einer spezifischen Kapazität $c_m b(x)$, welche ebenfalls nicht vom Ort abhängt, d.h. $b(x)=1$. Die geometrischen Abmessungen der Nervenzelle müssen aus histologischen Untersuchungen ermittelt werden. Für $\beta=o$ ist dann der niederste EW des ungestörten Systems $E_o(o)=1$ und die dazugehörige EF ist $\underline{v}_o(x,\beta)=\underline{u}_o(x,\beta)g_m^{-1/2}=F_N^{-1/2}\,g_m^{-1/2}$. Für $\beta\neq o$ und für höhere Eigenwerte müssen die Eigenfunktionen des ungestörten Systems mit Hilfe des in Abschnitt 3.2. erläuterten Verfahrens berechnet werden. Der spezifische Widerstand des Zytoplasmas R_a, der hierzu benötigt wird, kann entweder direkt gemessen [57] oder entsprechend Abschnitt 4.6. abgeschätzt werden. Die berechneten EF lassen sich bis auf den noch unbestimmten Faktor $g_m^{-1/2}$ normieren, d.h. man berechnet $\underline{u}_n(x,\beta)$ so, daß

$$\underline{v}_n(x,\beta)=\underline{u}_n(x,\beta)g_m^{-1/2} \qquad (4.52.)$$

zu Eins normiert ist. Der dazugehörige Eigenwert

$$E_n(\beta)=1+g_m^{-1}\alpha_n^2(\beta)/(2R_a) \qquad (4.53.)$$

ist ebenfalls bis auf den Faktor g_m^{-1} festgelegt.

Die untersuchte Nervenzelle besitzt die relative Leitfähigkeit $k(x)=1+K(x)$ und die spezifische Kapazität $c_m b(x)$ mit $b(x)=1+B(x)$. Die Funktionen $K(x)$ und $B(x)$ sollen mit Hilfe der 1. Ordnung der Störungstheorie abgeschätzt werden. Gemäß Abschnitt 3.3. benötigt man dazu zunächst die Bilinearformen h und d, die Differenz der entsprechenden Bilinearformen des gestörten und des ungestörten Systems. Mit Hilfe der Definition (2.5.) und (2.23.) für die Bilinearformen H und D findet man

$$h[\underline{v}_n(x,\beta),\underline{v}_m(x,\beta)]=h_{nm}(\beta) \qquad (4.54.)$$

und

$$d[\underline{v}_n(x,\beta),\underline{v}_m(x,\beta)]=d_{nm}(\beta)=p_{nm}(\beta)+h_{nm}(\beta)+r_{nm}(\beta)\ , \qquad (4.55.)$$

wobei

$$h_{nm}(\beta)=F_s B(o)\underline{u}_n(o,\beta)\underline{u}_m(o,\beta)+\sum_{i=1}^{N}\int_o^{l_i}\frac{dF_i}{dx_i}B(x_i)\underline{u}_n(x_i,\beta)\,\underline{u}_m(x_i,\beta)dx_i \qquad (4.56.)$$

und

$$p_{nm}(\beta)=F_s K(o)\underline{u}_n(o,\beta)\underline{u}_m(o,\beta)+\sum_{i=1}^{N}\int_o^{l_i}\frac{dF_i}{dx_i}K(x_i)\underline{u}_n(x_i,\beta)\,\underline{u}_m(x_i,\beta)dx_i \qquad (4.57.)$$

ist. $r_{nm}(\beta)$ ist ein entsprechender Faktor der das Produkt $B(x)K(x)$ der beiden Störungen enthält und in der 1.Ordnung der Störungstheorie vernachlässigt werden kann.

Die Gleichung

$$(4.58.) \qquad B(x)\underline{v}_m(x,\beta)=\sum_{n=o}^{\infty} h_{mn}(\beta)\underline{v}_n(x,\beta)$$

verifiziert man sofort durch eine Entwicklung der beiden Seiten nach den Eigenfunktionen $\underline{v}_n(x,\beta)$.

Die Funktion

$$B(x)=(u_m(x,\beta))^{-1}\sum_{n=o}^{\infty} h_{mn}(\beta)\underline{u}_n(x,\beta)$$

ist also durch die Eigenfunktionen $\underline{u}_n(x,\beta)$ und eine beliebige Zeile (oder Spalte) der symmetrischen Matrix mit den Elementen $h_{mn}(\beta)$ festgelegt. Da die niederste Eigenfunktion keine Nullstelle besitzt und für $\beta=o$ sogar unabhängig vom Ort ist, wählt man für die praktische Berechnung zweckmäßigerweise

$$(4.59.) \qquad B(x)=F_N^{1/2}\sum_{n=o}^{\infty} h_{on}(o)\underline{u}_n(x,o)$$

als Reihenentwicklung aus. Setzt man Gleichung (4.59.) in (4.56.) ein, so erhält man für die anderen Elemente

$$(4.60.) \qquad h_{nm}(\beta)= F_N^{1/2}\sum_{j=o}^{\infty} h_{oj}(o)s_{nmj}(\beta) \quad ,$$

wobei ein Verfahren zur numerischen Berechnung der Koeffizienten

$$(4.61.) \qquad s_{nmj}(\beta)=F_{\underline{s}}\underline{u}_n(o,\beta)\underline{u}_m(o,\beta)\underline{u}_j(o,o)$$

$$+\sum_{i=1}^{N}\int_0^{l_i}\frac{dF_i}{dx_i}\,\underline{u}_n(x_i,\beta)\underline{u}_m(x_i,\beta)u_j(x_i,o)dx_i$$

im Anhang 6.2. erläutert ist. Für die Funktion K(x) und die

Elemente der symmetrischen Matrix $(p_{nm}(\beta))$ gilt ganz entsprechend

(4.59'.) $$K(x)=F_N^{1/2}\sum_{n=o}^{\infty} p_{on}(o)\underline{u}_n(x,o)$$

und

(4.60'.) $$p_{nm}(\beta)=F_N^{1/2}\sum_{j=o}^{\infty} p_{oj}(o)s_{nmj}(\beta) \quad .$$

Für die Eigenwerte und Eigenfunktionen des gestörten Systems erhält man nach Abschnitt 3.3. in der 1.Ordnung der Störungstheorie

(3.57.) $$S_n(\beta)=E_n(\beta)+d_{nn}(\beta)-E_n(\beta)h_{nn}(\beta)$$

und mit der Gleichung (3.58.)

$$w_n(x,\beta)=\underline{v}_n(x,\beta)+\sum_{j\neq n}(d_{jn}(\beta)-E_n(\beta)h_{jn}(\beta))(E_n(\beta)-E_j(\beta))^{-1}\underline{v}_j(x,\beta) \quad .$$

Setzt man d_{jn} aus Gleichung (4.55.) ein, so ergibt sich für die Eigenwerte

(4.62.) $$S_n(\beta)=E_n(\beta)+p_{nn}(\beta)-h_{nn}(\beta)(E_n(\beta)-1)$$

und das Quadrat der Eigenfunktion am Soma ist

(4.63.) $$\underline{w}_n^2(o,\beta)(1+h_{nn}(\beta))=\underline{v}_n^2(o,\beta)$$

$$+2\underline{v}_n(o,\beta)\sum_{j\neq n}(p_{jn}(\beta)-h_{jn}(\beta)(E_n(\beta)-1))(E_n(\beta)$$

$$-E_j(\beta))^{-1}\underline{v}_j(o,\beta) \quad ,$$

wenn der quadratische Term, der die Störung enthält, konsequenterweise weggelassen und die Eigenfunktion des gestörten

Systems mittels Gleichung (3.59.) (bis zur 1. Ordnung) normiert wird.

Eine Änderung der Rückkoppelungskonstanten um $\Delta\beta$ kann, wenn sie klein genug ist ($|\Delta\beta| \ll R_N^{-1}$), mit der 1.Ordnung der Störungstheorie behandelt werden. Für die Zeitkonstanten ergibt sich dann

$$\tau_n(\beta+\Delta\beta)^{-1} = \tau^{-1}(-\Delta\beta \underline{w}_n^2(o,\beta) + S_n(\beta) = \tau_n(\beta)^{-1} - \Delta\beta\tau^{-1}\underline{w}_n^2(o,\beta), \tag{4.64.}$$

woraus sich der allgemein gültige Zusammenhang

$$\frac{d}{d\beta}\tau_n(\beta)^{-1} = -\tau^{-1}\underline{w}_n^2(o,\beta) \tag{4.65.}$$

herleiten läßt.

Wenn $\beta=o$ ist, erhält man mit der Gleichung (4.62.) für die niederste Zeitkonstante (da $E_o(o)=1$ ist)

$$\tau_o(o)^{-1} = \tau^{-1}S_o(o) = \tau^{-1}(1+p_{oo}(o)) \quad . \tag{4.66.}$$

Wählt man nun

$$\tau = c_m g_m^{-1} = \tau_o(o), \tag{4.67.}$$

d.h.

$$p_{oo}(o) = o \quad , \tag{4.68.}$$

dann ist der Mittelwert von $K(x)$ über die Oberfläche der Membran gleich Null und die Summe in den Gleichungen (4.59'.) und (4.60'.) beginnt mit dem Index $j=1$.

Den Zusammenhang zwischen den gemessenen und den in der 1. Ordnung der Störungstheorie berechneten Werten erhält man mit den Gleichungen (4.62.) und (4.63.)

$$\tau_n(\beta)^{-1}=\tau^{-1}+c_m^{-1}\alpha_n^2(\beta)/(2R_a)+\tau^{-1}p_{nn}(\beta)-h_{nn}(\beta)c_m^{-1}\alpha_n^2(\beta)/(2R_a)$$

$$\tau^{-1}\underline{w}_n^2(o,\beta)=c_m^{-1}\underline{u}_n^2(o,\beta)-\tau^{-1}\underline{w}_n^2(o,\beta)h_{nn}(\beta)$$

$$+4R_a\underline{u}_n(o,\beta)\sum_{i\neq n}(\tau^{-1}p_{in}(\beta)-h_{in}(\beta)c_m^{-1}\alpha_n^2(\beta)$$

$$/(2R_a))(\alpha_n^2(\beta)-\alpha_i^2(\beta))^{-1}\underline{u}_i(o,\beta),$$

wenn $\tau=c_m g_m^{-1}$, $\underline{v}_n=\underline{u}_n g_{nn}^{-1/2}$ und $E_n(\beta)=1+\alpha_n^2(\beta)(2g_mR_a)^{-1}$ beachtet wird. Verwendet man noch die Entwicklung (4.60.) und (4.60'.) für $h_{nm}(\beta)$ und $p_{nm}(\beta)$, dann ergeben sich

(4.69.) $$\tau_n(\beta)^{-1}=\tau^{-1}+\alpha_n^2(\beta)(2R_ac_m)^{-1}$$

$$+F_N^{1/2}\sum_{j=o}^{\infty}s_{nnj}(\beta)(\tau^{-1}p_{oj}(o)-h_{oj}(o)\alpha_n^2(\beta)(2R_ac_m)^{-1})$$

und

(4.70.) $$\tau^{-1}\underline{w}_n^2(o,\beta)=c_m^{-1}\underline{u}_n^2(o,\beta)-\tau^{-1}\underline{w}_n^2(o,\beta)F_N^{1/2}\sum_{j=o}^{\infty}h_{oj}(o)s_{nnj}(\beta)$$

$$+4F_N^{1/2}R_a\underline{u}_n(o,\beta)\sum_{i\neq n}^{\infty}(\alpha_n^2(\beta)-\alpha_i^2(\beta))^{-1}\underline{u}_i(o,\beta)$$

$$\cdot\sum_{j=o}^{\infty}s_{inj}(\beta)(\tau^{-1}p_{oj}(o)-h_{oj}(o)\alpha_n^2(\beta)(2R_ac_m)^{-1})$$

als lineare Gleichungen für die gesuchten Entwicklungskoeffizienten $h_{oj}(o)$ und $p_{oj}(o)$.

Die Gewichtsfunktion der untersuchten Nervenzelle läßt sich für verschiedene Werte der Rückkoppelungskonstanten ß messen. Im Abschnitt 4.1.3. wurde darauf aufmerksam gemacht, daß sich mit Hilfe eines Computerprogrammes aus der gemessenen Gewichtsfunktion nur die Zeitkonstante $\tau_o(\beta)$ und der Vorfaktor $\tau^{-1}w_o^2(o,\beta)$ der niedersten exponentiellen Komponente relativ genau ermitteln lassen. (Die höheren Komponenten der Gewichtsfunktion werden in der Regel zu Gruppen zusammengefaßt und jeweils durch eine exponentielle Komponente approximiert). Aus jeder Messung mit einem vorgegebenen Wert der Rückkoppelungskonstanten ß läßt sich also jeweils nur die Gleichung (4.69.) und (4.70.) mit dem Index n=o für eine Abschätzung der gesuchten Größen $h_{oj}(o)$ und $p_{oj}(o)$ heranziehen.

Für zwei nahe beieinander liegende Werte ß und ß+Δß der Rückkoppelungskonstanten kann man (ohne einen großen Fehler zu machen) Δß als Störung auffassen, welche nur in 1.Ordnung berücksichtigt werden muß. Man erhält in diesem Fall Gleichungen, welche einen Term proportional zu Δß enthalten, aber sich hinsichtlich der gesuchten Größen $h_{oj}(o)$ und $p_{oj}(o)$ kaum von den entsprechenden Gleichungen für ß unterscheiden. Damit die entsprechenden Gleichungen bezüglich der gesuchten Größen linear unabhängig sind, muß also die Messung der Gewichtsfunktion für einige möglichst weit auseinanderliegende Werte der Rückkoppelungskonstanten erfolgen. Die Messung wird außer für β_o=o zum Beispiel noch für höchstens zwei positive und drei negative Werte von ß (mit $\beta<R_N^{-1}$) durchgeführt. Da in der Gleichung (4.66.) für $\tau_o(o)^{-1}$ die Größen $h_{oj}(o)$ und $p_{oj}(o)$

nicht vorkommen, hat man somit nur vier Gleichungen vom Typ (4.69.) und fünf Gleichungen vom Typ (4.70.) für die Abschätzung der gesuchten Größen zur Verfügung.

Auf Grund ganz anderer Überlegungen lassen sich jedoch noch weitere lineare Gleichungen für die gesuchten Entwicklungskoeffizienten $k_{oj}(o)$ und $p_{oj}(o)$ herleiten. Durch entsprechende Messungen an dem untersuchten Neuron läßt sich der Wert von

$$(4.71.) \qquad R(\beta,S)= \sum_{n=o}^{\infty} \underline{w}_n^2(o,\beta)(S_n(\beta)+S)^{-1}$$

für verschiedene Werte von S experimentell bestimmen. Wird nämlich die Filterkorrelationsfunktion (4.11.) für den Wert ß der Rückkoppelungskonstanten gemessen, so läßt sich daraus der Vorfaktor $\tau^{-1}\underline{w}_o^2(o,\beta)\sum_{n=o}^{\infty}\underline{w}_n^2(o,\beta)(S_n(\beta)+S_o(\beta))^{-1}$ der Exponentialfunktion mit der Zeitkonstanten $\tau_o(\beta)$ bestimmen. In guter Näherung ist dabei $S_o(\beta)= \tau_o(o)\tau_o(\beta)^{-1}$. Wurde aus der entsprechenden Gewichtsfunktion der Faktor $\tau^{-1}\underline{w}_o^2(o,\beta)$ ermittelt, so läßt sich also $R(\beta,S_o(\beta))$ experimentell bestimmen. Der Eingangswiderstand der Nervenzelle $R(o,o)=R_N= \sum_{n=o}^{\infty} w_n^2(o,o)S_n^{-1}(o)$ läßt sich entweder direkt messen oder durch Integration über die Gewichtsfunktion für ß=o berechnen.

Aus Abschnitt 2.7.3. ersieht man, daß R(o,S) der Eingangswiderstand der Nervenzelle bei der hypothetischen relativen Leitfähigkeit k(x)+S ist. Der entsprechende scheinbare Eingangswiderstand R(ß,S) bei der Rückkoppelungskonstanten ß

hängt nach der Gleichung (4.4.) mit R(o,S) gemäß

$$(4.72.) \qquad R(o,S)=R(\beta,S)(1+\beta R(\beta,S))^{-1}=\sum_{n=o}^{\infty} \underline{w}_n^2(o,o)(S_n(o)+S)^{-1}$$

zusammen, d.h. die aus den experimentellen Daten ermittelten Werte von R(ß,S) können in die entsprechenden Werte R(o,S) umgerechnet werden. Der hypothetischen relativen Leitfähigkeit k(x)+S entspricht nach den Gleichungen (2.9.) und (2.2.) die hypothetische spezifische Leitfähigkeit

$$(4.73.) \qquad g_h(x)=g_m b(x)(k(x)+S)=g_m[(1+S)(1+B(x))+K(x)+B(x)K(x)] \ .$$

Unter Verwendung der bekannten geometrischen Abmessungen der Nervenzelle läßt sich nach dem Verfahren von Rall [41] bzw. von Abschnitt 3.2. der Eingangswiderstand $\overline{R}(S)$ des ungestörten Neurons für die uniforme spezifische Leitfähigkeit $g_m(1+S)$ berechnen. Die entsprechende Spannungsverteilung bei einer konstanten Strominjektion I in das Soma der Nervenzelle mit dieser spezifischen Membranleitfähigkeit $(1+S)g_m$ wäre dann

$$(4.74.) \qquad V(x)=I\sum_{n=o}^{\infty} \underline{v}_n(o,o)\underline{v}_n(x,o)(E_n(o)+S)^{-1} \ .$$

Für dieselbe Nervenzelle mit der spezifischen Leitfähigkeit $g_h(x)$ müßte in erster Näherung ein zusätzlicher Strom

$$\Delta I=H[V(x),(g_h(x)-(1+S)g_m)/g_m]$$

injiziert werden, um am Soma die gleiche Polarisation zu erhalten. Setzt man $g_h(x)$ aus Gleichung (4.73.) ein und vernachlässigt konsequenterweise das Produkt der Störung B(x)K(x), so erhält man

(4.75.) $$\Delta I=H[V(x),(1+S)B(x)+K(x)]$$
$$=IF_N^{1/2}\sum_{n=o}^{\infty}\underline{u}_n(o,o)[(1+S)h_{on}(o)+p_{on}(o)](E_n(o)+S)^{-1}\ ,$$

wenn man noch die Gleichung (4.52.), (4.59.), (4.59'.) und (4.74.) beachtet. Damit erhält man in erster Näherung

(4.76.) $$\overline{R}(S)/R(o,S)=(1+\Delta I/I)=1+F_N^{1/2}\sum_{n=o}^{\infty}u_n(o,o)[(1+S)h_{on}(o)+$$
$$+p_{on}(o)](E_n(o)+S)^{-1}$$

als lineare Gleichung für die gesuchten Größen $h_{on}(o)$ und $p_{on}(o)$. Die Koeffizienten in dieser Gleichung lassen sich aus gemessenen und berechneten Werten bestimmen. Man kann die Koeffizienten für S=o und für etwa drei bis sechs weitere Werte von S ermitteln, wobei darauf zu achten ist, daß die einzelnen Werte von S genügend weit auseinander liegen.

Aus den Gleichungen (4.69.), (4.70.) und (4.76.) ergeben sich also insgesamt 12 bis 15 lineare Gleichungen, welche für eine Abschätzung der gesuchten Größen $h_{oj}(o)$ und $p_{oj}(o)$ verwendet werden können. Die Koeffizienten in diesen Gleichungen setzen sich aus Werten zusammen, welche bis auf c_m^{-1} bzw. g_m entweder gemessen oder (wenigstens im Prinzip) berechnet werden können. (Praktisch lassen sich jedoch die Werte der bei der Berechnung der Koeffizienten in den Gleichungen (4.69.) und (4.70.) auftretenden Summen nur näherungsweise bestimmen.) Durch die Gleichung (4.67.) ist die Größe $\tau=c_m/g_m=\tau_o(o)$

festgelegt worden. Bei der Berechnung der Koeffizienten muß man daher für c_m^{-1} einen Schätzwert annehmen (z.B. $c_m^{-1} = F_N \tau^{-1} w_o^2(o,o)$) und den entsprechenden Wert für $g_m = c_m \tau_o^{-1}(o)$ verwenden. Die Wahl des verwendeten Schätzwertes für c_m^{-1} beeinflußt dann das Resultat für die Größe $h_{oo}(o)$.

In den linearen Gleichungen für $h_{oj}(o)$ und $p_{oj}(o)$ kommen unendlich viele dieser Unbekannten vor. Man steht jetzt vor dem Problem, die Zahl der Unbekannten so zu reduzieren, daß sie kleiner als die (oder gleich der) Zahl der zur Verfügung stehenden Gleichungen ist. Dies ist nicht möglich ohne einen systematischen Fehler bei der Berechnung der gesuchten Größen in Kauf zu nehmen und ist äquivalent zu der Annahme, daß sich die Funktionen $K(x)$ und $B(x)$ als eine Linearkombination einer entsprechend geringen Zahl von Eigenfunktionen darstellen lassen. Theoretisch kann man dabei folgendermaßen vorgehen: Betrachtet man die Koeffizientenmatrix und normiert die Zeilen so, daß der Koeffizient mit dem größten Betrag jeweils den Wert Eins hat, dann werden sämtliche Spalten gestrichen, deren Elemente alle einen Betrag unter einer vorgegebenen Schranke besitzen. Man wählt die Höhe dieser Schranke so, daß die Zahl der übrig bleibenden Spalten kleiner als die Zahl der zur Verfügung stehenden Gleichungen ist. Dabei bleiben hauptsächlich die Spalten übrig, welche zu den Entwicklungskoeffizienten $h_{oj}(o)$ und $p_{oj}(o)$ mit niedrigem Index j gehören. Praktisch wird man sich daher für einen maximalen Wert des Index j entscheiden und überhaupt nur bis zu diesem Index die Koeffizienten des linearen Gleichungssystems berech-

nen. Ist die Zahl der zu berechnenden Unbekannten so weit reduziert worden, daß sie kleiner als die Zahl der zur Verfügung stehenden inhomogenen linearen Gleichungen ist, dann sind die Unbekannten überbestimmt. Dies ist das typische Problem der linearen Ausgleichsrechnung. Mit Hilfe von numerischen Verfahren [61] läßt sich dann eine optimale Lösung für die verbliebenen unbekannten Entwicklungskoeffizienten $h_{oj}(o)$ und $p_{oj}(o)$ berechnen. Um den Einfluß dieser Reduktion der Zahl der Unbekannten auf die berechneten Werte der niedrigen Entwicklungskoeffizienten abzuschätzen, kann die Berechnung der Entwicklungskoeffizienten für einige verschieden stark reduzierte Systeme von Gleichungen wiederholt werden. Wenn man davon ausgehen kann, daß die spezifische Kapazität der Membran überall gleich ist, und die gemessenen geometrischen Abmessungen der untersuchten Nervenzelle vollständig und richtig bestimmt wurden, dann vereinfacht sich die entsprechende Berechnung der gesuchten Entwicklungskoeffizienten $h_{oj}(o)$ und $p_{oj}(o)$ etwas.

5. Diskussion

5.1. Das mathematische Modell einer Nervenzelle.

5.1.1. Die Annahmen.

Bei den bisherigen theoretischen Untersuchungen zur elektrotonischen Strom- und Spannungsausbreitung in Nervenzellen wurden in der Regel die folgenden vereinfachenden Annahmen gemacht:

1.) Die Membran verhält sich passiv, d.h. linear und besteht aus einem kapazitiven und einem ohmschen Anteil.2.) Der Widerstand des extrazellulären Mediums ist vernachlässigbar, d.h. der extrazelluläre Raum besitzt überall das gleiche Potential. 3.) Das Potential an der Innenfläche der Somamembran und entlang des inneren Umfangs von Dendriten ist gleich. 4.) Das Axon kann vernachlässigt werden. 5.) Die Enden der Enddendriten sind verschlossen bzw. es ist dort eine lineare Randbedingung gültig. 6.) Die Dendritenabschnitte stellen Kreiszylinder mit konstantem Radius dar. 7.) Die spezifische Kapazität und die spezifische Leitfähigkeit ist für die gesamte Membran der Nervenzelle gleich. 8.) Der Dendritenbaum der Nervenzelle ist äquivalent zu einem einzigen Membranzylinder.

Auf die wenigen bisherigen Arbeiten, welche ohne die Annahme 8.) auskommen und die geometrischen Abmessungen des Dendritenbaumes explizit berücksichtigen, wird im Verlauf dieses Kapitels noch näher eingegangen. Bei der Herleitung einer

allgemeinen Theorie für die elektrotonische Strom- und Spannungsausbreitung in einer Nervenzelle im zweiten Kapitel dieser Arbeit konnte auf die meist unrealistischen Vereinfachungen 6.), 7.) und 8.) verzichtet werden. Dies wurde durch die Anwendung bekannter mathematischer Methoden ermöglicht. Damit die numerische Berechnung der EW und EF eines Neurons (des ungestörten Systems) ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden kann, müssen allerdings die einzelnen Dendritenabschnitte einer Nervenzelle durch einen oder mehrere Kreiszylinder mit jeweils konstantem Radius approximiert werden. (Da man auf den histologischen Schnittbildern eines Neurons die Form des dendritischen Querschnitts ohnedies nicht erkennen kann, ist eine solche Approximation der Dendritenabschnitte schon allein aus praktischen Erwägungen sinnvoll.)

5.1.2. Das Modell des äquivalenten Membranzylinders

Die Bemühungen, mathematische Komplikationen zu vermeiden, welche durch die Verzweigung der Dendriten hervorgerufen werden, führten Rall schon früh zum Modell des äquivalenten Membranzylinders [42]. Von da an wurde in fast sämtlichen theoretischen Oberlegungen die Annahme zugrunde gelegt, daß die untersuchte Nervenzelle einen idealisierten Dendritenbaum besitzt, welcher äquivalent zu einem Membranzylinder ist. Rall zeigte [42], daß ein beidseitig verschlossener äquivalenter Membranzylinder mit einer uniformen relativen Leitfähigkeit auf ein einfach zu behandelndes Eigenwertproblem führt. Er gab die Eigenwerte an und zeigte, daß die Entwicklung einer

Funktion nach den Eigenfunktionen eine Fouriersche Reihenentwicklung nach Kosinusfunktionen darstellt. In einer weiteren Arbeit untersuchte Rall [45] die Eigenwertgleichungen für einen äquivalenten Zylinder, wenn die Randbedingungen geändert werden, am einen Ende des Zylinder sich ein Soma befindet, oder mehrere äquivalente Zylinder über ein Soma miteinander verbunden sind. Jedoch wurde nicht angegeben,wie in dem allgemeineren Falle die Entwicklung nach Eigenfunktionen zu erfolgen hat. Für eine Nervenzelle ohne Soma, deren Dendritenbaum zu einem Membranzylinder äquivalent ist und ein vorgegebenes symmetrisches Verzweigungsmuster besitzt, wurde von Rall und Rinzel für eine Strominjektion am Ende der Enddendriten die Spannungsverteilung in dem Dendritenbaum für eine konstante Strominjektion [47] und für einen Strompuls [52] explizit angegeben. Hierbei wurde die Lösung ähnlich wie in Abschnitt 3.1.1. als Summe von antisymmetrischen Komponenten und einer symmetrischen Komponente dargestellt.

Den Spannungstransienten bei einer Strominjektion in einen äquivalenten Membranzylinder der Länge L kann man nicht nur über das Eigenwertproblem berechnen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, daß man von der Gewichtsfunktion (3.69.) für eine Strominjektion in einen "unendlich langen" Membranzylinder ausgeht, welche zuerst von Hodgkin (im Anhang bei Fatt und Katz [15]) angegegeben wurde. Wird der Strom beim elektrotonischen Abstand Z vom einen Zylinderende injiziert, so kann man die Randbedingungen für einen bei z=o und z=L verschlossenen

Zylinder formal dadurch berücksichtigen, daß man annimmt, im "unendlich langen" Zylinder erfolge die Strominjektion bei den Werten ± z, ±(2L-z), ±(4L-z),..... ..... [25] (Methode der Spiegelungen). Die so konstruierte Gewichtsfunktion stellt eine Reihenentwicklung nach den Lösungsfunktionen eines unendlich langen Membranzylinders dar. Sie konvergiert besonders gut für kleine Zeiten $t \ll \tau$, während die Reihenentwicklung der Gewichtsfunktion nach den Eigenfunktionen besonders gut für größere Zeiten $t \gg \tau_m$ konvergiert [52]. Beide Darstellungen der Gewichtsfunktion lassen sich auch mit Hilfe der Laplacetransformation gewinnen [52].

In dieser Arbeit wurden in Abschnitt 3.1.1. Kriterien für die Reduktion des Dendritenbaumes einer Nervenzelle zu einem äquivalenten Dendriten angegeben und gezeigt, wie sich dann die allgemeine Lösung in eine Summe aus antisymmetrischen und einer symmetrischen Lösungskomponente aufspalten läßt. Diese Darstellung ist eine gewisse Verallgemeinerung der bisherigen Ergebnisse [42, 47, 52].

5.1.3. Die Laplace- und Fouriertransformation.

Zur Berechnung von Spannungstransienten in Kabelstrukturen wurde häufig die Laplace- oder Fouriertransformation (des Zeitbereiches) als Hilfsmittel eingesetzt. Bereits Hodgkin und Rushton [20] benutzten die Laplacetransformation, um den

Spannungstransienten bei einer stufenförmigen Strominjektion in einen unendlich langen homogenen Membranzylinder zu ermitteln. Jack und Redman berechneten mit Hilfe der Laplacetransformation die Spannungstransienten am Ende z=o eines äquivalenten Membranzylinders mit der elektrotonischen Länge L für eine pulsförmige Strominjektion, wenn der Zylinder bei z=o entweder verschlossen [25], oder durch ein Soma abgeschlossen ist [26]. Hierbei lassen sich zwar die Rücktransformationen noch explizit durchführen, jedoch ist die dabei entstehende Reihenentwicklung des Spannungstransienten sehr unübersichtlich. Jack und Redman haben daher die Spannungstransienten für viele verschiedenen Werte der einzelnen Parameter numerisch berechnet und angegeben, wie mit Hilfe der dadurch gewonnenen graphischen Darstellungen, aus der gemessenen Gewichtsfunktion einer Nervenzelle, die entsprechenden Parameter, welche ihr Modell charakterisieren, abgeschätzt werden können [26]. Norman hat die Lösung der Kabelgleichung für Membranzylinder endlicher elektrotonischer Länge im Laplace-transformierten Bereich allgemein untersucht [37]. Er zeigt, wie in diesem Bereich die Lösung für das Modell einer Nervenzelle, bestehend aus einem Soma mit mehreren homogenen Membranzylindern verschiedener elektrotonischer Länge, berechnet wird. Eine Änderung der Randbedingungen läßt sich auf einfache Weise berücksichtigen. Da die Laplace transformierten Funktionen innerhalb der rechten Halbebene analytisch sind, kann als Integrationsweg für die Rücktransformation die imaginäre Achse verwendet werden, d.h. anstatt der Laplace- kann die Fourierrücktransformation verwendet werden. Die Rücktransformation in den Zeitbereich kann

jedoch nicht geschlossen ausgeführt werden, sondern muß numerisch erfolgen. Norman gibt dazu ein Computerprogramm an, welches die schnelle Fouriertransformation benutzt und diskutiert die auftretenden Fehler [37]. Butz und Cowan geben ein Verfahren an, wie für eine Strominjektion in ein Neuron mit einem beliebig verzweigten Dendritenbaum die Laplace transformierte Spannung für irgendeinen Punkt des Dendritenbaumes explizit berechnet werden kann [6]. Die Formeln dafür sind jedoch derart kompliziert, daß sie nur mit Hilfe eines extra entwickelten graphischen Kalküls ermittelt werden können. Da die Rücktransformation in den Zeitbereich sowieso numerisch erfolgen muß, ist es konsequenter, auch die transformierte Spannung nur numerisch zu berechnen. Dieser Weg wurde von Barrett und Crill eingeschlagen [2]. Sie geben einen Algorithmus zur Berechnung der Eingangsimpedanz eines Neurons mit beliebig verzweigtem Dendritenbaum an, welcher eine Verallgemeinerung des entsprechenden Algorithmus von Rall zur Berechnung des Eingangswiderstandes R_N einer Nervenzelle [41] darstellt. Mit Hilfe einer numerischen Rücktransformation läßt sich dann die Gewichtsfunktion für eine Strominjektion ins Soma und der Strom bei einem Sprung der Steuerspannung bei einer Spannungsklemme am Soma berechnen [3] (siehe unten).

Die generellen Vorteile und Nachteile, mit Hilfe der Fourier- oder Laplacetransformation die Spannungstransienten in einer Nervenzelle zu berechnen, lassen sich folgendermaßen zusammenfassen. Vorteile sind [37]: 1.) Änderungen in den Randbe-

dingungen und der Rückkoppelung lassen sich auf einfache Weise berücksichtigen. 2.) Die numerische Berechnung von Spannungstransienten läßt sich relativ genau ausführen, auch für kurze Zeiten ($t \ll \tau_m$) nach der Injektion eines Strompulses, wo die entsprechende Reihenentwicklung nach Eigenfunktionen nur schlecht konvergiert. Nachteile sind: 1.) Die transformierten Spannungen können nur für uniforme Membraneigenschaften explizit berechnet werden. Sind die Membraneigenschaften nicht uniform, oder weichen die Dendritenabschnitte von einem Kreiszylinder mit konstantem Radius ab, so kann man die entsprechenden Größen als stückweise konstant annehmen und muß schon die transformierten Spannungstransienten mit einem vollständig numerischen Verfahren berechnen [2]. 2.) Die Transformation von Spannungstransienten in den Zeitbereich muß numerisch berechnet werden. Dies hat zur Folge, daß die mathematische Struktur der Lösungen vollständig verschleiert bleibt. Man kann daher nicht abschätzen, wie die Änderung eines Parameters das Verhalten eines Spannungstransienten beeinflußt, sondern die Lösung muß neu berechnet werden. Will man aus den in Nervenzellen gemessenen Spannungstransienten Parameter ermitteln, welche die untersuchten Neurone charakterisieren, so muß man zuvor für ein Modell dieser Nervenzellen die entsprechenden Transienten für eine Vielzahl von Werten der Modellparameter berechnen, damit ein Vergleich zwischen den berechneten und gemessenen Werten überhaupt möglich wird (siehe Jack und Redman [26]). Für das realistische Modell einer Nervenzelle mit einem beliebig verzweigten Dendritenbaum und Eigenschaften der Membran,die eventuell nicht

uniform sind, ist ein solches Verfahren überhaupt nicht durchführbar.

5.1.3.1. Die Messung mit Spannungs-Strom-Rückkoppelung

Mit Hilfe der Fouriertransformation läßt sich einfach darstellen, wie eine im Soma gemessene Spannung V_s durch die Strom-Spannungsrückkoppelung beeinflußt wird. Verwendet man für eine aperiodische Funktion f(t) mit $\int_{-\infty}^{\infty} |f(t)|dt < \infty$ die Definition

$$\tilde{f}(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)\,\mathrm{Exp}(-i\omega t)\,dt \qquad (5.1.)$$

für die Fourier-transformierte Funktion $\tilde{f}(\omega)$, so wird die Rücktransformation durch

$$f(t) = (2\pi)^{-1} \int_{-\infty}^{\infty} \tilde{f}(\omega)\,\mathrm{Exp}(i\omega t)\,d\omega \qquad (5.2.)$$

gewährleistet. Faltungsintegrale im Zeitbereich gehen im transformierten Bereich (Frequenzbereich) in Produkte über; z.B. erhält man aus der Gleichung (2.53)

$$U(x,y,t) = \int_{0}^{\infty} G(x,y,t')\,I(t-t')\,dt' \qquad (5.3.)$$

für die Spannung am Ort x bei einer Strominjektion I(t) am Ort y einer Nervenzelle, mit der Fouriertransformation

$$\tilde{U}(x,y,\omega) = \tilde{G}(x,y,\omega)\,\tilde{I}(\omega) \qquad (5.4.)$$

als algebraische Gleichung. Dabei ist

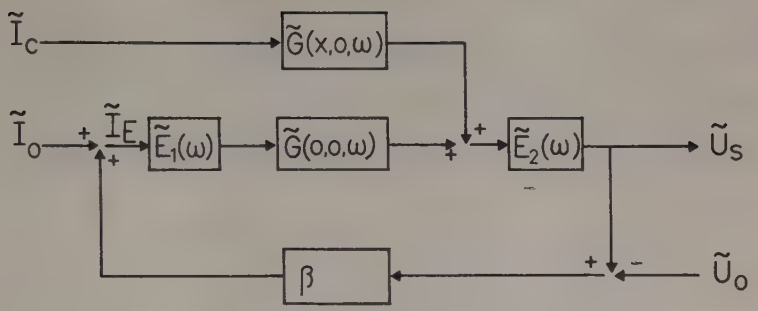


Bild 10: Die Meßanordnung bei der Spannungs-Strom-Rückkoppelung. In diesem Ersatzschaltbild stellen $\tilde{E}_1$ und $\tilde{E}_2$ die Übertragungsfunktionen der beiden Mikroelektroden zur Stromspannungsmessung dar. ß ist der Rückkoppelungsfaktor. $\tilde{U}_o$,$\tilde{I}_o$,$\tilde{I}_E$ und $\tilde{U}_s$ bezeichnen die Fourier transformierten Funktionen der Steuerspannung, des Steuerstromes, des in die Mikroelektrode 1 fließenden Stromes und des mit der Mikroelektrode 2 gemessenen Membranpotentials im Soma. $\tilde{G}(o,o,\omega)$ ist die Eingangsimpedanz (Übertragungsfunktion) der Nervenzelle und $\tilde{G}(x,o,\omega)$ stellt die Fourier transformierte Funktion der Gewichtsfunktion für die Spannung am Soma bei einer synaptischen Strominjektion I_c am Ort x dar.

$$(5.5.) \qquad G(x,y,t)=\tau^{-1}\sum_{n=o}^{\infty} \underline{v}_n(x)\underline{v}_n(y)\mathrm{Exp}(-t/\tau_n)$$

die entsprechende Gewichtsfunktion, welche die Fourier transformierte Funktion

(5.6.) $$\tilde{G}(x,y,\omega)=\tau^{-1}\sum_{n=o}^{\infty} v_n(x)v_n(y)\tau_n(1+i\omega\tau_n)^{-1}$$

$$=\sum_{n=o}^{\infty} v_n(x)v_n(y)E_n^{-1}(1+i\omega\tau_n)^{-1}$$

besitzt. Für $\omega=o$ ist $\tilde{G}(x,y,o)=G(x,y)$ identisch mit der Greenschen Funktion für eine konstante Strominjektion. Aus Gleichung (5.4.) mit $x=y=o$ ersieht man sofort, daß $\tilde{G}(o,o,\omega)$ die Eingangsimpedanz der Nervenzelle darstellt.

Die Fourier transformierte Gewichtsfunktion wird als Übertragungsfunktion bezeichnet. Sind mehrere lineare Systeme in Serie geschaltet, so ist das Produkt der Übertragungsfunktionen der Teilsysteme gleich der Übertragungsfunktionen des gesamten Systems. Damit läßt sich die Übertragungsfunktion bei der Spannungs-Strom-Rückkoppelung am Soma leicht angeben. Bild 10 stellt das Ersatzschaltbild der Meßanordnung dar. Für $\beta<R_N$ erhält man für die Spannung am Soma*

(5.7.) $$\tilde{U}_s(\omega)=\{(\tilde{I}_o(\omega)-\beta\tilde{U}_o(\omega))\tilde{E}_1(\omega)\tilde{G}(o,o,\omega)$$

$$+\tilde{I}_c(\omega)\tilde{G}(x,o,\omega)\}\tilde{E}_2(\omega)(1-\beta\tilde{E}_1(\omega)\tilde{E}_2(\omega)\tilde{G}(o,o,\omega))^{-1}$$

*) Befindet sich im Rückkoppelungszweig anstatt des reinen Verstärkungsfaktors β ein lineares System mit der Übertragungsfunktion $\beta(\omega)$, so muß in den Formeln (5.7.) und (5.8.) nun β durch $\beta(\omega)$ ersetzt werden.

und für den in die Elektrode 1 fließenden Strom

$$\tilde{I}_E(\omega)=\{[(\tilde{I}_c(\omega)\tilde{G}(x,o,\omega)\tilde{E}_2(\omega)-\tilde{U}_o(\omega)]\beta + I_o(\omega)\}(1-\beta\tilde{E}_1(\omega)\tilde{E}_2(\omega)\tilde{G}(o,o,\omega))^{-1} \quad . \tag{5.8.}$$

Bei der Spannungsklemme ($\beta\to\infty$) ist normalerweise der Steuerstrom gleich Null ($I_o=o$) und man erhält dann für den in die Elektrode 1 fließenden Strom

$$\tilde{I}_E(\omega)=[\tilde{U}_o(\omega)-I_c(\omega)\tilde{G}(x,o,\omega)\tilde{E}_2(\omega)](\tilde{E}_1(\omega)\tilde{E}_2(\omega)\tilde{G}(o,o,\omega))^{-1}. \tag{5.8'.}$$

Für endliche Werte von ß wird man in der Regel die Steuerspannung U_o konstant lassen und dafür etwa den Wert des Gleichgewichtspotentials am Soma wählen. Aus Gleichung (5.7.) erhält man für ß=o und I_c=o die meßbare Eingangsimpedanz $\tilde{G}(o,o,\omega)\tilde{E}_1(\omega)\tilde{E}_2(\omega)$ der Nervenzelle, welche auf Grund der nicht perfekten Eigenschaften der Mikroelektroden von der tatsächlichen Eingangsimpedanz des Neurons abweicht. Kann die Übertragungsfunktion der Mikroelektroden separat gemessen werden, so läßt sich eine Korrektur der gemessenen Eingangsimpedanz vornehmen.

Im Folgenden werden noch einige für die Beschreibung einer Nervenzelle nützliche Beziehungen angegeben. Bei einem zeitlich begrenzten Signal f(t) ist die Fourier transformierte Funktion des Korrelationsintegrals

(4.11'.) $\varphi_{ff}(+)=\int_{-\infty}^{\infty} f(t')f(t+t')dt'$

gleich dem Quadrat des Betrages der F. transformierten Funktion $\tilde{f}(\omega)$

(5.9.) $\tilde{\varphi}_{ff}(\omega)=|f(\omega)|^2$.

Für die F. transformierte $\tilde{\varphi}_{UU}(\omega)$ der Autokorrelationsfunktion $\varphi_{UU}(t)$ eines im Soma mit dem Rückkoppelungsfaktor ß gemessenen postsynaptischen Potentials U(t) erhält man damit

(5.10.) $\tilde{\varphi}_{UU}(\omega)=|\tilde{F}(x,\beta,\omega)|^2|I_c(\omega)|^2$.

Dabei ist

(5.11.) $\tilde{F}(x,\beta,\omega)=\tilde{G}(x,o,\omega)\tilde{E}_2(\omega)(1-\beta\tilde{E}_1(\omega)\tilde{E}_2(\omega)\tilde{G}(o,o,\omega))^{-1}$

und $I_c(t)$ ist der synaptische Strom, der am Ort x in die Nervenzelle einströmt.

Für eine Kreuzkorrelationsfunktion

(2.67.) $\phi_{fg}(t)=\lim_{T\to\infty}(2T)^{-1}\int_{-T}^{T} f(t')g(t+t')dt'$

zweier stochastischer Funktionen f(t) und g(t) gibt die Relation von Wiener und Khintchine [58]

(5.12.) $\phi_{fg}(t)=2^{-1}\int_{-\infty}^{\infty} S_{fg}(\omega)\mathrm{Exp}(i\omega t)d\omega$

mit der Umkehrrelation

$$(5.13.) \quad S_{fg}(\omega)=\pi^{-1}\int_{-\infty}^{\infty}\phi_{fg}(t)\mathrm{Exp}(-i\omega t)dt$$

den Zusammenhang mit dem Kreuzleistungsspektrum $S_{fg}(\omega)$. Wird am Ort x einer Nervenzelle ein stochastischer Strom I(t) injiziert und wird am Soma die Spannung U(t) bei einem Rückkoppelungsfaktor ß registriert, so ist das Kreuzleistungsspektrum zwischen dem injizierten Strom und der gemessenen Spannung

$$(5.14.) \quad S_{IU}(\omega)=\tilde{F}(x,\beta,\omega)S_{II}(\omega)$$

und das Leistungsspektrum der gemessenen Spannung

$$(5.15.) \quad S_{UU}(\omega)=|\tilde{F}(x,\beta,\omega)|^2 S_{II}(\omega),$$

wobei $\tilde{F}(x,\beta,\omega)$ der Ausdruck aus Gleichung (5.11.) ist.

Der Vollständigkeit halber werden hier noch einige spezielle Formeln angegeben. Für $\omega=o$ bzw. $t=o$ gelten nach der Definition (5.1.) und (5.2.) der F. Transformation und der Rücktransformation die speziellen Beziehungen

$$(5.16.) \quad \tilde{f}(o)=\int_{-\infty}^{\infty}f(t)dt$$

und

$$(5.16'.) \quad f(o)=(2\pi)^{-1}\int_{-\infty}^{\infty}\tilde{f}(\omega)d\omega \quad .$$

Ist I(t) der Einstrom in eine Nervenzelle an einer Synapse, dann ist

(5.17.) $Q_o = \int_{-\infty}^{\infty} I(t)dt = \tilde{I}(o)$

die insgesamt einströmende Ladung, und es ergibt sich in Übereinstimmung mit Gleichung (4.43.)

(5.18.) $Q_o^2 = \int_{-\infty}^{\infty} \varphi_{II}(t)dt = |\tilde{I}(o)|^2$.

Der Eingangswiderstand einer Nervenzelle ist

(5.19.) $R_N = \tilde{G}(o,o,o) = \int_{o}^{\infty} G(o,o,t)dt$

und der Kehrwert der Kapazität der Somamembran ergibt sich zu

(5.20.) $(\tau\rho(o))^{-1} = G(o,o,o) = (2\pi)^{-1} \int_{-\infty}^{\infty} \tilde{G}(o,o,\omega)d\omega$,

wenn die Gleichung (4.30) beachtet wird.

Es geht aus den obigen Formeln klar hervor, daß man durch eine Messung mit $\beta \neq o$ theoretisch keine andere Information über die untersuchte Nervenzelle erhält als durch eine entsprechende Messung mit $\beta = o$; z.B. läßt sich die Gewichtsfunktion für eine Strominjektion ins Soma, welche man für $\beta \neq o$ mißt, auch durch eine Fourier Rücktransformation von $\tilde{G}(o,o,\omega)\tilde{E}_1(\omega)\tilde{E}_2(\omega)(1-\beta\tilde{G}(o,o,\omega)\tilde{E}_1(\omega)\tilde{E}_2(\omega))^{-1}$ aus der Fourier transformierten $\tilde{G}(o,o,\omega)\tilde{E}_1(\omega)\tilde{E}_2(\omega)$ der entsprechend für $\beta = o$ gemessenen Gewichtsfunktion berechnen. Wenn neben der Gewichtsfunktion der Nervenzelle noch der Spannungsverlauf eines

einzelnen postsynaptischen Potentials für einen bekannten Wert von ß (z.B. für ß=o) gemessen wurde, so kann man den Spannungsverlauf theoretisch, mit Hilfe der Fouriertransformation, so umrechnen, als wäre er für einen beliebigen anderen vorgegebenen Wert der Rückkoppelungskonstanten "gemessen" worden. Man kann z.B. auch den Strom berechnen, der aufgrund eines synaptischen Einstromes in die Nervenzelle bei einer Spannungsklemme am Soma geflossen wäre.

Will man jedoch die in diesem Abschnitt entwickelten Zusammenhänge praktisch benutzen und mit Hilfe der Fouriertransformation einen gemessenen Spannungstransienten entsprechend umrechnen, so ergeben sich verschiedene Probleme. 1.) Bei der Durchführung einer numerischen Fouriertransformation müssen gewisse (formale) Schwierigkeiten beachtet werden [4,38], auf die hier jedoch nicht näher eingegangen wird. (Sie hängen damit zusammen, daß die zu transformierende Funktion nur in einem endlichen Intervall gemessen bzw. berechnet und bei der numerischen Fouriertransformation nur eine begrenzte Anzahl (diskreter) Funktionswerte berücksichtigt werden kann.)
2.) Die gemessenen Spannungstransienten sind mit unvermeidlichen Meßfehlern (Rauschen) behaftet, z.B. durch das begrenzte Auflösungsvermögen und das eigene Rauschen der Meßanordnung. Dies hat zur Folge, daß für hohe Frequenzen zwar der "analytische Anteil" des transformierten Spannungstransienten gegen Null strebt (siehe z.B. Gleichung (5.6.)), jedoch der hochfrequente Anteil des Rauschens das nicht im selben Maße tut. Dies gilt selbstverständlich auch für die aus der ge-

messenen Gewichtsfunktion berechneten Übertragungsfunktion. Will man nun z.B. aus der Gewichtsfunktion und einem postsynaptischen Potential, welche für ß=o gemessen wurden, mit Hilfe der Fouriertransformation den Strom berechnen, der bei einer Spannungsklemme des postsynaptischen Potentials geflossen wäre (siehe Gleichung (5.8'.)), so werden die hochfrequenten Rauschanteile aus dem gemessenen postsynaptischen Potential bei der Division mit einer solchen Übertragungsfunktion katastrophal verstärkt. Es ist daher sinnvoll, den aus den gemessenen Signalen berechneten Strom $\tilde{I}_E(\omega)$ auf einen Frequenzbereich so einzuschränken, daß die Rauschanteile noch relativ klein bleiben. Dies hat jedoch selbstverständlich zur Folge, daß auch der hochfrequente Anteil (d.h. die Feinstruktur) des bei der Spannungsklemme tatsächlich fließenden Stromes durch eine solche Berechnung mit Hilfe der Fouriertransformation nicht erfaßt werden kann. Das dargestellte Beispiel zeigt, daß es (in der Regel) genauer ist, einen Spannungstransienten bei einem vorgegebenen Wert der Rückkoppelungskonstanten $ß_o$ zu messen, als ihn aus entsprechenden anderen Messungen (z.B. für ß=o) umzurechnen.

5.1.4. Die Unterteilung einer Nervenzelle in Kompartimente.

Eine Möglichkeit, mathematische Schwierigkeiten zu reduzieren, welche dadurch entstehen, daß die Nervenzelle ein System mit

verteilten Parametern darstellt, besteht darin,als Näherung ein System mit einer entsprechenden Anordnung konzentrierter Parameter zu untersuchen. Dies bedeutet mathematisch, daß eine Diskretisierung (Kompartimentierung) der dynamischen Gleichungen vorgenommen wird, wobei die Ableitung nach dem Ort durch einen entsprechenden Differenzenquotienten ersetzt wird. Als Näherung für die exakte mathematische Beschreibung einer Nervenzelle wurde ein solches Verfahren zuerst von Rall vorgeschlagen [43] und angewendet [43,44]. Der Dendritenbaum einer Nervenzelle muß hierbei nicht unbedingt äquivalent zu einem Membranzylinder sein. Als dynamische Gleichung für die Beschreibung der Nervenzelle erhält man ein lineares Differentialgleichungssystem für den Zustandsvektor, wobei der zu einem Dendritenabschnitt gehörende Anteil der Systemmatrix (auf Grund der zweiten Ableitung in der Kabelgleichung) eine tridiagonale Struktur besitzt. Auch eine Reihe anderer Autoren haben dieses Modell eines Neurons für die Untersuchung spezieller Probleme benutzt [29,32,38,53]. Ein solches Modell einer Nervenzelle mit nur wenigen Kompartimenten ist bei der Durchführung mancher qualitativer Überlegungen nützlich. Für quantitative Untersuchungen muß man jedoch eine so feine Unterteilung in Kompartimente vornehmen, daß das Verfahren praktisch eine numerische Integration der (partiellen) Differentialgleichungen darstellt und einen enormen Rechenaufwand erfordert.

5.1.5. Die allgemeine Theorie

Die bisherigen theoretischen Untersuchungen zur quantitativen Beschreibung der elektrotonischen Strom- und Spannungsausbreitung in Neuronen sind in ihrer Anwendbarkeit auf echte Nervenzellen gewissen Einschränkungen unterworfen. Der Grund dafür ist, daß die mathematische Beschreibung nur für Neurone gültig ist, deren Membraneigenschaften uniform sind, d.h. nicht vom Ort abhängen. Meist wird auch noch angenommen, daß der Dendritenbaum einer Nervenzelle mathematisch äquivalent zu einem Membranzylinder ist. Eine allgemein anwendbare Theorie muß jedoch ohne diese beiden Voraussetzungen auskommen. Die Möglichkeit, daß bei Motoneuronen die spezifische Leitfähigkeit im distalen Bereich der Dendritenmembran abnimmt, wurde schon von Fatt [15] und Katz und Miledi [31] diskutiert. Iansek und Redman [22] fanden Hinweise für eine höhere Leitfähigkeit der Somamembran gegenüber der Dendritenmembran. Sowohl bei Motoneuronen [2] als auch bei bulbären respiratorischen Neuronen [34] fanden sich erhebliche Abweichungen des Dendritenbaumes von einem äquivalenten Zylinder.

Im zweiten Kapitel dieser Arbeit wurde mit Hilfe von Methoden der mathematischen Physik eine allgemeine theoretische Beschreibung der elektrotonischen Vorgänge in Nervenzellen erarbeitet, welche ohne die oben erwähnten einschränkenden

Voraussetzungen auskommt. Ein erster wesentlicher Punkt war dabei die Darstellung der dynamischen Gleichungen in einer integralen Form auf Grund von energetischen Überlegungen (Gleichung (2.7.) zusammen mit Gleichung (2.12)). Dabei ergab sich praktisch von selbst ein geeignetes Skalarprodukt H. Die homogenen Gleichungen ließen sich mit Hilfe der Bilinearformen H und D in der kompakten Gleichung (2.26.) zusammenfassen. Eine lineare Spannungs-Strom-Rückkoppelung am Soma wurde berücksichtigt. Damit ist eine flexible Beschreibung der experimentellen Situation gewährleistet. Entsteht beispielsweise durch die Penetration der Membran mit einer Mikroelektrode am Soma eine Leckleitfähigkeit, so läßt sich diese durch einen entsprechenden Wert der Rückkoppelungskonstante $\beta_0 < o$ berücksichtigen. Mit Hilfe des üblichen Separationssatzes ergab sich aus den homogenen Gleichungen ein kanonisches Eigenwertproblem. Sätze der mathematischen Physik gewährleisten, daß das System der Eigenfunktionen vollständig ist, und daß sich jede stückweise stetige Funktion mit quadratisch integrierbarer erster Ableitung in eine Reihe nach Eigenfunktionen entwickeln läßt. Dadurch konnte die allgemeine Lösung des Anfangswertproblems und der inhomogenen Gleichung als Entwicklung nach den Eigenfunktionen angegeben werden.

Bei einem Spannungstransienten in einer Nervenzelle, welcher durch eine Strominjektion kurzer Dauer verursacht wird, beschreibt ein entsprechendes statisches Problem den Zusammenhang der zugehörigen zeitlichen Integrale (siehe Abschnitt

2.7.4.). Dies wurde zuerst von Jack, Noble und Tsien ([27] Kapitel 9) formuliert und schon vor Erscheinen des Buches von Iansek und Redman [23] zitiert. Auch Barrett und Crill [3] und Rinzel und Rall [52] führten entsprechende Überlegungen durch.

Wann und Tuckwell [62] untersuchten den Erwartungswert und die Varianz der Spannung, wenn in einen äquivalenten Membranzylinder an einer Stelle ein stufenförmiger Strom zusammen mit weißem Rauschen injiziert wird. Da jedoch weißes Rauschen eine unendliche Leistung besitzt, ergibt sich für die Varianz der Spannung am Injektionsort eine Singularität. Unabhängig von diesen Autoren wurde im Abschnitt 2.8. dieser Arbeit der Einfluß einer lokalisierten und einer verteilten stationären stochastischen Strominjektion auf die Spannung in einer Nervenzelle untersucht. Die Analyse wurde mit Hilfe von Korrelationsfunktionen* vorgenommen und es mußte dabei nicht vorausgesetzt werden, daß der Strom die Charakteristik von weißem Rauschen (d.h. eine Autokorrelationsfunktion proportional zu einer δ-Funktion) besitzt. Es wurde eine einfache Beschreibung für das synaptische Rauschen gegeben und der Zusammenhang mit der experimentell meßbaren Autokorrelationsfunktion der Spannung am Soma wurde angegeben.

*Die Kreuzkorrelationsfunktion beim Argument Null stellt die Summe aus der Kovarianz der beiden Signale und dem Produkt der Mittelwerte der beiden Signale dar, was man mit Hilfe der Definition (2.67.) leicht zeigen kann.

5.1.6. Die Vernachlässigung des Axons

Bei der theoretischen Beschreibung der elektrotonischen Spannungs- und Stromausbreitung in den Dendriten und dem Soma einer Nervenzelle wurde im zweiten Kapitel dieser Arbeit der Einfluß des Axons vernachlässigt. In diesem Abschnitt soll nun nachgetragen werden, wie eine Berücksichtigung des Axons die bisher gewonnenen Ergebnisse verändert.

Am einfachsten läßt sich dies im Frequenzbereich formulieren. Die Eingangsimpedanz der Nervenzelle unter Vernachlässigung des Axons wurde in Abschnitt 5.1.3.1. mit $\tilde{G}(o,o,\omega)$ bezeichnet. Stellt $\tilde{G}_A(\omega)$ die Eingangsimpedanz des Axons dar, so ist die Eingangsimpedanz der Nervenzelle mit Axon

(5.21.) $$\tilde{G}_N(\omega)=\tilde{G}(o,o,\omega)/(1+\tilde{G}(0,0,\omega)/\tilde{G}_A(\omega)) .$$

Mit Hilfe der Fouriertransformation berechnet man ohne Schwierigkeiten aus den Gleichungen von Abschnitt 3.4. die Eingangsimpedanz

(5.22.) $$\tilde{G}_A(\omega)=\lambda P^{-1}(1+i\omega\tau_A)^{-1/2}$$

für ein uniformes, unendlich langes, einseitiges Axon mit der Membranzeitkonstanten τ_A. Für die Motoneurone der Katze gibt es Messungen der Eingangswiderstände der Zellen und der Axone. Bei der Penetration von Axonen mit Mikroelektroden ergeben sich häufig relativ hohe Leckleitfähigkeiten, sodaß nur die großen Werte der gemessenen Eingangswiderstände

$R_{in} \approx 20\text{-}30\ M\Omega$ einigermaßen glaubwürdig sind [51]. Beachtet man, daß der Eingangswiderstand eines Axons, welches sich nur in eine Richtung erstreckt, einen doppelt so großen Eingangswiderstand besitzt und vergleicht diesen Wert mit dem mittleren Eingangswiderstand von Motoneuronen [48] $R_N \approx 1.5\ M\Omega$, so ergibt eine vollständige Vernachlässigung des Axons bei der Frequenz $\omega=o$ einen Fehler von etwa 2.5-4.0% für die Eingangsimpedanz $\tilde{G}_N$. Bei höheren Frequenzen wird der Fehler abnehmen, da die Axonmembran eine kleinere Zeitkonstante τ_A als die Membran von Soma und Dendriten besitzt [51].

Aus der Formel (5.21.) für die Eingangsimpedanz der Nervenzelle mit Axon ist nicht ersichtlich, wie sich das Hinzufügen eines Axons auf das Spektrum der Eigenwerte und Eigenfunktionen auswirkt. Als einfaches Modell für eine entsprechende qualitative Überlegung dient hierbei ein äquivalenter Membranzylinder (Index M) der elektrotonischen Länge L_M, der bei z=o in ein Axon (A) der elektrotonischen Länge L_A übergeht $L_A \gg L_M$. An der Übergangsstelle ist das Potential $V_M(o) = V_A(o)$ und der Längsstrom

$$(5.23.) \qquad -P_M \lambda_M^{-1} dV_M(o)/dz = -P_A \lambda_A^{-1} dV_A(o)/dz$$

stetig. Dabei entspricht $S = P_M \lambda_M^{-1} P_A^{-1} \lambda_A \gg 1$ dem Verhältnis der Eingangsleitfähigkeiten der beiden Zylinder bei z=o, wenn diese ins Unendliche fortgesetzt würden. Das Spektrum der Werte $d_n = (E_n - 1)^{1/2}$ für das Gesamtsystem ist, auf Grund der wesentlich

größeren elektrotonischen Länge L_A+L_M, viel enger als für den Zylinder M alleine. Wenn das Axon lang genug ist, dominiert in der Bilinearform H der von ihm herrührende Anteil. Dann sind im Axon die Amplituden a_n für die verschiedenen normierten Eigenfunktionen (mit n>o) etwa gleich groß. Wegen Gleichung (5.23.) gilt an der Übergangstelle der beiden Zylinder für die Eigenfunktionen

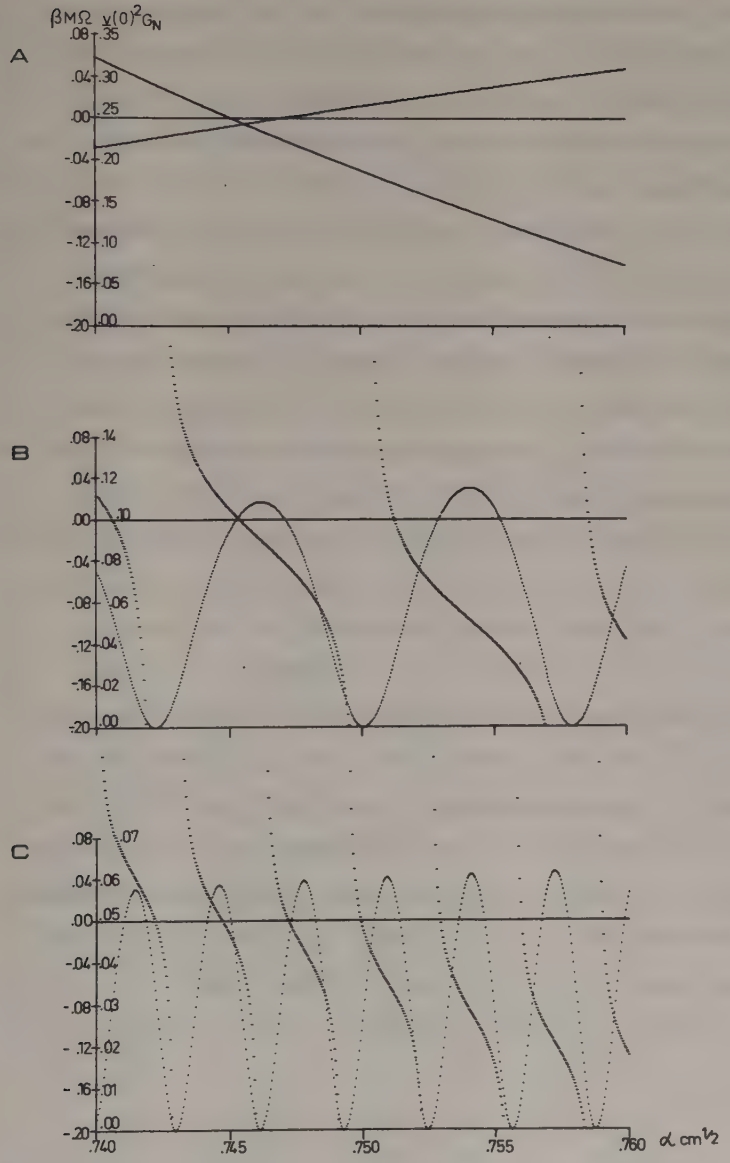
(5.23'.) $\quad |d\underline{v}_{Mn}(o)/dz| = S^{-1}|d\underline{v}_{An}(o)/dz| \leq S^{-1}d_n a_n \quad .$

Für EF u_m des äquivalenten Membranzylinders ohne Axon gilt die schärfere Bedingung $du_m(o)/dz=o$. Da das Spektrum der Werte d_n für das Gesamtsystem relativ eng ist, gibt es Eigenfunktionen $\underline{v}_m$ mit $m\in\{n_1,n_2,n_3,.....\}$, für welche $|d\underline{v}_{Am}(o)/dz| = S|d\underline{v}_{Mm}(o)/dz| \approx o$ gültig ist. Diese EF sind in ihrem Verlauf den EF $\underline{u}_m$ des Zylinders M am ähnlichsten. Ihre Amplitude im Axon und im Zylinder M ist etwa gleich groß. Für benachbarte Eigenfunktionen $\underline{v}_j$ mit $j=m\pm1,m\pm2,....$ erzwingt die Bedingung (5.23'.), daß die Amplitude im Membranzylinder im Vergleich zu derjenigen im Axon mit zunehmendem Abstand von m kleiner wird, bis ein minimales Amplitudenverhältnis von etwa S^{-1} erreicht wird. Der Betrag der EF $|\underline{v}_{Mj}(o)|$ nimmt dabei gleichzeitig noch gegenüber der Amplitude der EF im Zylinder M ab, so daß die bei z=o (Soma) "beobachtbaren" Werte $v^2_{Mj}(o)$ mit wachsendem Abstand |m-j| rasch sehr klein werden.

Die oben durchgeführten Überlegungen sollen hier noch an einem Beispiel veranschaulicht werden. Für die Nervenzelle mit den geometrischen Abmessungen von Bild 6C wurde der Verlauf der Größen ß und $\underline{v}(o)^2 G_N$ in ihrer Abhängigkeit von α berechnet und in Bild 5 dargestellt. Bild 11A zeigt davon einen Ausschnitt mit geändertem Maßstab, in dem ein kleines Intervall von α um die vierte Nullstelle von ß bei $\alpha=0.7451\ cm^{-1/2}$ dargestellt ist. Für die dritte Eigenfunktion berechnet man bei dieser Nullstelle von ß den Wert $\underline{v}_3^2(o)G_N=0.241$. Die Bilder 11B und 11C zeigen den entsprechenden Verlauf der Größen ß und $\underline{v}(o)^2 G_N$, wenn bei der Berechnung zusätzlich ein "Axon" mit dem Durchmesser d=2µm und einer Länge l=4cm bzw. l=10cm berücksichtigt wird. (Dabei wurde angenommen, daß die Axonmembran dieselben elektrischen Eigenschaften wie die Membran des Somas und der Dendriten besitzt. Der Normierungsfaktor G_N ist für alle drei Teilbilder gleich und stellt den gesamten Leitwert der Membran des Somas und der Dendriten dar.)

Bild 11: Der Verlauf der Größen ß (kleine Querstriche und $\underline{v}(o)^2 G_N$ (Punkte) wurde für R_a=70Ωcm in ihre Abhängigkeit von α berechnet. Wie in Bild 5 erfolgte die Berechnung mit den geometrischen Abmessungen des Motoneurons, die in Bild 6C dargestellt sind. A: Das Axon wurde vernachlässigt. B,C: Bei den Berechnungen wurde ein Axon mit dem Durchmesser d= 2µm und einer Länge von A: l=4cm und B: l= 10cm berücksichtigt. Dabei wurde angenommen, daß die Axonmembran dieselben elektrischen Eigenschaften besitzt wie die Membran des Somas und der Dendriten. Weitere Erklärungen werden im Text gegeben.

Bild 11


βMΩ χ(0)²G_N
A
.08 .35
.04 .30
.00 .25
-.04 .20
-.08 .15
-.12 .10
-.16 .05
-.20 .00
B
.08 .14
.04 .12
.00 .10
-.04 .08
-.08 .06
-.12 .04
-.16 .02
-.20 .00
C
.08 .07
.04 .06
.00 .05
-.04 .04
-.08 .03
-.12 .02
-.16 .01
-.20 .00
.740
.745
.750
.755
.760
α cm^½

Wählt man in Bild 11A, welches für die Nervenzelle ohne die Berücksichtigung eines Axons berechnet wurde, einen festen Wert für β_o der Rückkoppelungskonstanten (z.B. $\beta_o=o$), so gehört dazu ein Wert α_3 und ein Wert $\underline{v}_3^2(o)G_N$. In den Bildern 11B und 11C, wo bei der Berechnung ein Axon berücksichtigt wurde, gehören zu diesem Wert β_o der Rückkoppelungskonstanten jeweils mehrere Werte von $\underline{v}(o)^2G_N$ und α, d.h. mehrere Eigenwerte, und die Quadrate der normierten Eigenfunktionen am Soma $\underline{v}(o)^2$ nehmen mit zunehmendem Abstand der entsprechenden Werte α vom Wert α_3 rasch ab. Für eine größere (elektrotonische) Länge des Axons nimmt die Dichte des Eigenwertspektrums zu und der maximale Wert der Größe $\underline{v}(o)^2$ ab. Wird das Axon der Nervenzelle bei der Berechnung nicht berücksichtigt, so liegen die beiden Polstellen von ß, welche den Bereich für die dritte Eigenfunktion beschränken, bei den Werten $\alpha=0.68$ $cm^{-1/2}$ und $\alpha=0.92$ $cm^{-1/2}$ (siehe Bild 5). Wenn das Axon mit der Länge $l=4cm$ (bzw. $l=10cm$) berücksichtigt wird und für $\beta_o=o$ die in diesem Intervall von α liegenden 31 (bzw. 76) zugehörigen Werte der Größe $\underline{v}(o)^2G_N$ berechnet und summiert werden, so ist der Betrag dieser Summe (jeweils) um weniger als 1% kleiner als der entsprechende Wert $\underline{v}_3^2(o)G_N=0.241$ für das Neuron, wenn das Axon nicht berücksichtigt wird. Dabei ergibt sich aus den 4 (bzw. 9) Eigenfunktionen, welche zu dem wesentlich kleineren Intervall ($0.735cm^{-1/2}$, $0.759cm^{-1/2}$) von α um α_3 gehören, bereits mehr als 85% dieser Summe.

5.2. Die Anwendung der Störungstheorie.

Mit der im zweiten Kapitel entwickelten Theorie läßt sich für verschiedene Probleme der elektrotonischen Strom-und Spannungsausbreitung in Nervenzellen die allgemeine Lösung in Form einer Reihenentwicklung nach Eigenfunktionen angeben. Dabei spielt es keine Rolle,ob die Eigenschaften der Membran der Nervenzellen uniform sind oder nicht. Wenn die geometrischen Abmessungen eines Neurons bekannt sind, lassen sich die EF und EW bei vorgegebenen uniformen Eigenschaften der Membran mit dem im dritten Kapitel beschriebenen Verfahren berechnen. Da man jedoch in der Regel nicht davon ausgehen kann, daß die Membraneigenschaften uniform sind, ist es wichtig, zu erfahren, wie die EF und EW sich verändern, wenn die Membraneigenschaften von der Uniformität abweichen. Der gesuchte Zusammenhang wird durch die Störungstheorie hergestellt.

Die Störungstheorie für eine näherungsweise Berechnung der EF und EW von Neuronen mit nicht uniformen Eigenschaften der Membran wurde im dritten Kapitel dargelegt. Dabei erfolgte die Formulierung allgemeiner als sonst in der Mathematischen Physik üblich [9(Kapitel 5), 37(Kapitel 9)], damit nicht nur eine Veränderung der relativen Leitfähigkeit $k(x)$ der Membran, sondern auch eine Veränderung der spezifischen Kapazität $C_m(x)$ und der geometrischen Abmessungen der Nervenzelle behandelt werden kann.

Die Störungstheorie wurde für verschiedene Probleme angewendet. Im vierten Kapitel wurden Verfahren zur Messung der gesamten Kapazität und Leitfähigkeit der Membran einer Nervenzelle geschildert und angegeben, wie die an Synapsen in das Neuron strömende Ladung ermittelt werden kann. Da solche Messungen jedoch nur die korrekten Werte ergeben, wenn die relative Leitfähigkeit (bzw. Zeitkonstante) der Membran uniform ist, ist es wichtig, daß im allgemeinen Falle nicht uniformer Membraneigenschaften die theoretische Abweichung zwischen dem gemessenen Strom und dem exakten Wert in der störungstheoretischen Näherung angegeben werden kann. Die 1.Ordnung der Störungstheorie wurde verwendet, um in Abschnitt 4.9.2. eine Methode zu schildern, wie aus entsprechenden Meßdaten eine Abschätzung der Ortsabhängigkeit der Membraneigenschaften vorgenommen werden kann.

5.3. Anwendung der Theorie

5.3.1. Die Gewichtsfunktion

Die Information über eine Nervenzelle, welche man durch eine Strominjektion ins Soma erhalten kann, ist in der Gewichtsfunktion enthalten. Bei den meisten neurobiologischen Anwendungen muß daher zunächst diese Gewichtsfunktion möglichst

genau gemessen werden. Die Messung kann dabei nach einer der im Abschnitt 4.1. beschrieben Methoden, erfolgen. Die genaueste aber auch aufwendigste Methode besteht darin, als Strom ein genügend breitbandiges, stationäres Rauschen in die untersuchte Nervenzelle zu injizieren und die Gewichtsfunktion aus der Kreuzkorrelationsfunktion des injizierten Stromes mit der Abweichung der Somaspannung vom mittleren Wert zu bestimmen. Diese Methode besitzt gewisse Vorteile: 1.) Da das synaptische Rauschen und das Widerstandsrauschen der Elektrode(n) nicht mit dem injizierten Strom korreliert sind, werden bei dieser Art der Messung solche Störeinflüsse weitgehend eliminiert. 2.) Bei Neuronen,welche schon im unterschwelligen Bereich des Membranpotentials ein nichtlineares Verhalten, wie z.B. eine normale oder anormale Rektifikation zeigen (siehe Bild 6B), wird durch diese Messung die Gewichtsfunktion des optimalen linearen Ersatzsystems bestimmt [58], wenn das injizierte Rauschen eine Gaußsche Verteilungsdichtefunktion besitzt. Mit Hilfe von Korrelationsfunktionen höherer Ordnung [35] kann dann auch das nichtlineare Verhalten des Neurons quantitativ erfaßt werden. Trotz ihrer Vorteile wurde diese Methode zur Bestimmung der Gewichtsfunktion eines Neurons bisher nicht angewendet.

Die Gewichtsfunktion einer Nervenzelle stellt theoretisch eine Summe von unendlich vielen exponentiellen Komponenten mit den Vorfaktoren $\tau^{-1}\underline{v}_n^2(o)$ und den Zeitkonstanten $\tau_n=\tau E_n^{-1}$ dar. Dies konnte im 2. Kapitel durch die Entwicklung nach Eigen-

funktionen der entsprechenden Spannungsverteilung in der Nervenzelle gezeigt werden. Kennt man die geometrischen Abmessungen des Neurons und den spezifischen Widerstand des Zytoplasmas sowie die uniforme spezifische Leitfähigkeit der Membran, dann können die Eigenwerte E_n und Eigenfunktionen $\underline{v}_n$ ohne Schwierigkeiten numerisch berechnet werden, wie es im 3. Kapitel beschrieben wurde. Die Vorfaktoren und Zeitkonstanten der exponentiellen Komponenten der Gewichtsfunktion lassen sich somit bis auf den gemeinsamen Faktor τ bestimmen.

Versucht man, aus der experimentell ermittelten Gewichtsfunktion einer Nervenzelle einige der theoretisch zugrunde liegenden exponentiellen Komponenten zu bestimmen, so ergeben sich dabei prinzipielle Schwierigkeiten wegen der begrenzten Genauigkeit der gemessenen Werte. Dies wurde im Abschnitt 4.1.3. ausführlich erläutert. Bei der dazu bisher ausschließlich verwendeten graphischen Methode wird die gemessene Gewichtsfunktion eines Neurons meistens durch zwei oder drei exponentielle Komponenten approximiert (siehe Bild 6A). Auf Grund der in dieser Arbeit durchgeführten Berechnungen und Tests läßt sich vorhersagen, daß die gemessene Gewichtsfunktion eines Neurons durch wesentlich mehr exponentielle Komponenten approximiert wird, wenn dazu geeignete Computerprogramme [39,40, S.W. Provencher, persönliche Mitteilung] verwendet werden, insbesondere dann, wenn die Zahl und die Genauigkeit der dabei verwendeten Meßwerte der Gewichtsfunktion gesteigert wird. Man muß jedoch beachten, daß auch auf diese Weise im allgemeinen nicht die einzelnen, in der Gewichtsfunktion

des Neurons theoretisch enthaltenen, exponentiellen Komponenten bestimmt werden können. Es lassen sich zwar so die Zeitkonstante und der Vorfaktor der niedersten Komponente gut ermitteln, aber der relative Abstand zwischen den höheren Eigenwerten einer Nervenzelle ist in der Regel zu gering, sodaß wegen der unvermeidlichen Ungenauigkeiten in der gemessenen Gewichtsfunktion jeweils mehrere der höher exponentiellen Komponenten zusammengefaßt und durch eine exponentielle Komponente approximiert werden. Eine so bestimmte exponentielle Komponente besitzt also einen Vorfaktor, der etwa die Summe der Vorfaktoren der einzelnen Komponenten darstellt, und der reziproke Wert der ermittelten Zeitkonstante stellt etwa den mit Gewichtsfaktoren gebildeten Mittelwert der entsprechenden einzelnen Werte dar (siehe Abschnitt 4.1.3.).

Im allgemeinen ist der Dendritenbaum realer Nervenzellen nicht einem einzigen Membranzylinder äquivalent. Berechnet man mit Hilfe der geometrischen Abmessungen eines solchen Neurons die Spektren der Zeitkonstanten τ_n und Vorfaktoren $\tau^{-1}\underline{v}_n^2(o)$, so findet man erhebliche Abweichungen von den entsprechenden Spektren eines äquivalenten Zylinders (siehe dazu auch die Bilder 3 und 5). Dies bedeutet jedoch nicht unbedingt, daß sich auch die entsprechenden Spannungstransienten oder z.B. die Gewichtsfunktionen erheblich unterscheiden. Trotzdem erscheint es etwas fragwürdig, zur Abschätzung von Parametern, welche eine Nervenzelle charakterisieren, einfach Methoden zu verwenden, bei denen vorausgesetzt wird, daß sich der Dendritenbaum oder die gesamte Nervenzelle durch einen "äquiva-

lenten" Membranzylinder approximieren lassen. Dies soll hier an einem Beispiel verdeutlicht werden.

Für einen Membranzylinder (mit konstantem Radius und uniformer relativer Leitfähigkeit) hat Rall die Gleichung $L=\pi(\tau_o/\tau_1-1)^{-1/2}$ angegeben (siehe auch Gleichung (3.46'.)) und vorgeschlagen, aus den in Motoneuronen gemessenen Spannungstransienten, die Zeitkonstanten τ_o und τ_1 zu ermitteln, um so die elektrotonische Länge L derjenigen Zylinder zu bestimmen, welcher am ehesten äquivalent zu den untersuchten Motoneuronen sind [45,48]. In den daraufhin durchgeführten experimentellen Untersuchungen wurden diese "Zeitkonstanten" mit dem graphischen Verfahren ermittelt, meistens aus einem Transienten der proportional zur Gewichtsfunktion des Neurons ist (siehe auch Bild 6A). Bei dem relativ groben graphischen Verfahren werden viele der tatsächlich in der Gewichtsfunktion enthaltenen höheren exponentiellen Komponenten durch eine exponentielle Komponente approximiert, sodaß das Verhältnis A_1/A_o der Vorfaktoren der so ermittelten Komponenten zufällig etwa zwischen 1.5 und 4 liegt. Um diese Methode zur Abschätzung der elektrotonischen Länge L des "äquivalenten Membranzylinders" nachträglich etwas zu rechtfertigen, muß man beachten, daß für einen Membranzylinder nach Gleichung (3.47'.) das entsprechende Verhältnis der Vorfaktoren $A_1/A_o=\underline{v}_1^2(o)/\underline{v}_o^2(o)=2$ ist [45,48]. Da der mit dem graphischen Verfahren ermittelte Wert für τ_1^{-1} einen entsprechenden Mittelwert darstellt, kann man erwarten, daß auch der nach der obigen Formel bestimmte Wert für L etwas mit der "mittleren

elektrotonischen Länge der Dendriten" zu tun hat, wenn die beiden niedersten exponentiellen Komponenten, die zur Approximation der Gewichtsfunktion verwendet werden, auch etwa $A_1/A_0=2$ als Verhältnis der Vorfaktoren besitzen. Es bleibt jedoch völlig offen, wie der so ermittelte Wert von L mit den geometrischen Abmessungen der Nervenzelle zusammenhängt.

5.3.2. Der Membrankondensator und seine Ladung.

Für eine Ladung Q (zusätzlich zur Ruheladung), welche irgendwie auf der Membran einer Nervenzelle mit der uniformen Zeitkonstanten τ_m verteilt ist, muß augrund einfacher physikalischer Oberlegungen die Gleichung

(4.25.) $$\dot{Q}(t)+Q(t)/\tau_m=I(t)$$

gelten. Bereits von Hodgkin und Rushton [20] wurde (für einen unendlich langen, uniformen Membranzylinder) dargelegt, daß die Ladung einfach exponentiell mit der Zeitkonstanten τ_m abnimmt,wenn kein Strom I(t) injiziert wird, auch wenn die Spannung V(x,t) räumlich nicht uniform ist. Für die multiexponentiellen Spannungstransienten in einem an beiden Seiten verschlossenen, uniformen, äquivalenten Membranzylinder gab Rall [44,45] die Erklärung, daß die höheren Zeitkonstanten mit dem Ausgleich der Ladung über die Membranoberfläche zu-

sammenhängen. Rinzel und Rall [51] zeigten für eine"Nervenzelle" ohne Soma, deren Dendritenbaum einem Membranzylinder äquivalent ist, daß bei einer Strominjektion $I(t)=Q_o\delta(t)$ in einen der Enddendriten sich asymptotisch ($t \to \infty$) die Spannung $V(t)=Q_o C_N^{-1} Exp(-t/\tau_n)$ einstellt.

Es war nun naheliegend, zu beweisen, daß dieser Sachverhalt für jede Nervenzelle mit einer uniformen Membranzeitkonstanten und unabhängig von der anfänglichen Verteilung der Ladung gültig ist, und darauf das einfache Meßverfahren von Abschnitt 4.3. zur Messung der gesamten Kapzität C_N eines Neurons aufzubauen. Dabei läßt sich diese Kapazität nicht nur aus der Gewichtsfunktion für eine Strominjektion in eine Nervenzelle bestimmen. Die Anfangsladung Q_o nach Beendigung einer beliebigen Strominjektion kann aus Gleichung (4.25.) berechnet werden. Man muß also nur aus dem anschließenden multiexponentiellen Spannungstransienten den Vorfaktor $Q_o C_N^{-1}$ und die Zeitkonstante $\tau_o=\tau_m$ der Exponentialfunktion mit der langsamsten Abnahme bestimmen. Damit wird auch gleichzeitig die gesamte Leitfähigkeit $G_N=\tau_m^{-1} C_N$ der Membran dieser Nervenzelle ermittelt. Sind die Membraneigenschaften uniform, so lassen sich die spezifische Leitfähigkeit und Kapazität bestimmen, wenn die Oberfläche der Nervenzellmembran aus histologischen Untersuchungen ermittelt wird.

Bisher wurde die spezifische Leitfähigkeit der Membran nach der zuerst von Rall [41] beschrieben, komplizierteren Methode bestimmt (siehe auch Abschnitt 3.2.). Dabei wird der Eingangswiderstand der Nervenzelle gemessen. Später wird für einen Schätzwert der spezifischen Membranleitfähigkeit aus den geometrischen Abmessungen dieser Nervenzelle der entsprechende Eingangswiderstand berechnet. Der Schätzwert wird dann korrigiert und die Berechnung wiederholt, bis schließlich eine Übereinstimmung zwischen dem gemessenen und berechneten Wert des Eingangswiderstandes erreicht wird. In die Berechnung des Eingangswiderstandes einer Nervenzelle geht jedoch auch der spezifische Widerstand des Zytoplasmas R_a ein. Die nach der Methode von Rall ermittelte spezifische Membranleitfähigkeit hängt also davon ab, wie genau der der Berechnung zugrunde gelegte Wert von R_a, mit dem tatsächlichen Wert übereinstimmt.

Kombiniert man die beiden Methoden zur Bestimmung des spezifischen Widerstandes der Membran, so läßt sich daraus der spezifische Widerstand des Zytoplasmas ermitteln. Falls der Wert von R_a auch noch nach der zweiten, im Abschnitt 4.7. beschriebenen Methode, bestimmt oder anders gemessen [57] wird, kann er damit verglichen werden. Tritt hierbei eine Diskrepanz auf, so ist dies ein Hinweis, daß möglicherweise die Membraneigenschaften nicht uniform sind, oder die Abmessungen der Nervenzelle nicht richtig rekonstruiert wurden.

Auch aus dem multiexponentiellen Spannungstransienten eines postsynaptischen Potentials läßt sich, wie oben beschrieben wurde, der Faktor $Q_o C_N^{-1}$ bestimmen. Wird die gesamte Kapazität der Nervenzellmembran C_N mit Hilfe einer Strominjektion gemessen, so kann man auf einfache Weise die Ladung Q_o ermitteln, welche an der (den) Synapse(n) in die Nervenzelle eingeströmt ist. Die kleinen postsynaptischen Potentiale, welche durch elektrische Reizung einer einzelnen afferenten Nervenfaser ausgelöst werden können, sind allerdings häufig durch unerwünschtes Rauschen stark gestört [13]. Man muß dann den Mittelwert über eine Reihe von postsynaptischen Potentialen bilden und kann so die im Mittel in die Nervenzelle einströmende Ladung bestimmen. Bei der Untersuchung des synaptischen Mechanismus interessiert aber gerade die im einzelnen in die Nervenzelle einströmende Ladung [13]. Man muß dann diese Messung mit einer Methode kombinieren, bei der das Rauschen weniger stört (siehe Abschnitt 5.3.3.).

Ist die Membranzeitkonstante einer Nervenzelle nicht uniform, so gelten die oben diskutierten Ergebnisse nicht. In diesem Falle lassen sich aber näherungsweise gültige Formeln mit Hilfe der Störungstheorie angeben.

5.3.3. Eine einzelne Synapse.

Besitzt ein einzelnes, elektrisch erregtes, afferentes Axon nur einen synaptischen Bouton an der untersuchten Nervenzelle, so kann man die Lokalisation dieser Synapse aus dem gemittelten postsynaptischen Potential abschätzen. Bisher wurden dazu meist Parameter gemessen, welche von der Form des postsynaptischen Potentials abhängen, wie die Halbwertsbreite und die Anstiegszeit von 10% bis auf 90% der Amplitude. Für das Modell einer Nervenzelle,bestehend aus einem Soma und einem am Ende verschlossenen, äquivalenten Membranzylinder, sind diese Größen von Jack und Redman berechnet und graphisch dargestellt worden [26,27 Kap.7]. Um jedoch aus den graphischen Darstellungen dieser Größen die elektrotonische Entfernung der Synapse vom Soma ablesen zu können, muß man die Zeitkonstante der Membran, die elektrotonische Länge des äquivalenten Zylinders und das Verhältnis der Eingangsleitfähigkeit des Zylinders zur Leitfähigkeit des Somas kennen; d.h. diese Parameter müssen zunächst aus anderen Messungen ermittelt werden [26].Jeder Fehler bei der Bestimmung dieser Parameter führt zu einem Fehler bei der Bestimmung der elektrotonischen Entfernung der Synapse vom Soma [27, Kap.7.]. Da sich der Dendritenbaum der untersuchten Nervenzelle höchstens näherungsweise durch einen äquivalenten Membranzylinder approximieren läßt, kann mit dieser Methode die elektrotonische Entfernung einer Synapse vom Soma nur grob abgeschätzt werden. Von Jack, Noble und Tsien werden auch noch andere der bisher angewen-

deten Methoden zur Abschätzung der Lokalisation von Synapsen diskutiert [27 Kap.7], welche jedoch keine größere Genauigkeit besitzen.

Im Abschnitt 4.8. wurden drei verschiedene Methoden erläutert, welche bei der Bestimmung der Lokalisation einer Synapse angewendet werden können. Falls die geometrischen Abmessungen der Nervenzellen aus histologischen Untersuchungen ermittelt werden, sollte sich bei einer gemeinsamen Anwendung der drei Methoden die mögliche Lage der Synapse relativ genau angeben lassen. Bei den drei in Abschnitt 4.8. beschriebenen Methoden enthalten die zu messenden Größen die Ladung Q_o bzw. Q_o^2. Falls also die Lage der Synapse bekannt ist, kann aus diesen Größen die Ladung, die an der Synapse in die Nervenzelle strömt, ermittelt werden. Für das Spannungs-Zeit-Integral eines postsynaptischen Potentials wurde diese Möglichkeit zur Bestimmung der Ladung Q_o von Jack,Noble und Tsien [27 Kap.7] vorgeschlagen und von Iansek und Redman [23] und Edwards, Redman und Walmsley [13] angewendet. Dabei wurde als Modell für die Nervenzelle ein äquivalenter Membranzylinder mit einem Soma zugrunde gelegt. Die elektrotonische Entfernung der Synapse vom Soma wurde, wie oben beschrieben, aus der Halbwertsbreite und der Anstiegszeit des gemittelten postsynaptischen Potentials abgeschätzt. Aus dem gemittelten postsynaptischen Potential wurde die im Mittel an der Synapse in das Neuron eingeströmte Ladung bestimmt [23]. Mit dieser Methode konnte auch die Fluktuation der einströmenden Ladung unter-

sucht werden [13], da durch die Integration der einzelnen postsynaptischen Potentiale der Einfluß des störenden Rauschens stark reduziert wird.

Bei der statistischen Analyse der an einer Synapse in eine Nervenzelle einströmende Ladung Q_o kann man aufgrund der in dieser Arbeit entwickelten Methoden anders vorgehen. Aus dem gemittelten postsynaptischen Potential wird zunächst nach dem im Abschnitt 4.4. beschriebenen Verfahren die im Mittel in das Neuron einströmende Ladung $\bar{Q}_o$ bestimmt und dann, wie im Abschnitt 4.8.3. beschrieben wurde, aus der entsprechenden "Autokorrelationsfunktion" die Größe $\overline{a(\beta)}$ ermittelt. Da der Einfluß des störenden Rauschens durch die Berechnung der Korrelationsfunktion sehr stark reduziert wird, läßt sich auch aus jedem einzelnen der registrierten postsynaptischen Potentiale die entsprechende Größe $a(\beta)$ und damit die Ladung $Q_o = \bar{Q}_o (a(\beta)/\overline{a(\beta)})^{1/2}$ bestimmen. Hierzu sind keinerlei Kenntnisse über die geometrischen Abmessungen des untersuchten Neurons und die Lage der Synapse notwendig. Wenn eine afferente Nervenfaser an zwei oder mehr verschiedenen Stellen einer Nervenzelle Synapsen besitzt, so führt diese Methode zu nicht ganz korrekten Werten für die Ladung Q_o, da die Fluktuationen der Ladung an den einzelnen Boutons unabhängig erfolgt. Man kann diese Situation jedoch aus den gemessenen Daten erkennen, wenn $a(\beta)$ und $\overline{a(\beta)}$ nicht nur für $\beta=o$, sondern auch für einen davon genügend weit entfernten Wert $\beta \neq 0$ be-

stimmt werden. Erhält man verschiedene Werte der Ladung Q_o bei verschiedenen Werten von ß, so liegt diese experimentelle Situation vor.

5.3.4. Die Bestimmung der Kabelparameter

Im Abschnitt 4.6. wurde ein Verfahren zur Bestimmung der Kabelparameter bei einem Axon oder einer Muskelfaser beschrieben. Dabei wird die Impulsreaktionsfunktion im Abstand x von der Elektrode, mit welcher der Strom injiziert wird, gemessen und daraus die drei Parameter R_{in}, τ_m und λ ermittelt. Eine Methode, bei welcher diese drei Parameter ebenfalls aus einer einzigen Messung ermittelt werden, wurde von Farnbach und Barchi [14] beschrieben. Dabei wird die Spannung bei einer stufenförmigen Strominjektion registriert. Mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate werden dann die drei Parameter so bestimmt, daß eine möglichst gute Übereinstimmung zwischen dem theoretischen und dem gemessenen Spannungstransienten erreicht wird. Die dazu notwendigen numerischen Berechnungen werden mit Hilfe eines Computers ausgeführt.

5.3.5. Eine uniforme zeitliche Änderung der Membranleitfähigkeit

Aufgrund der Ergebnisse ihrer elektrophysiologischen Untersuchungen an Herzmuskelfasern beschäftigten sich Kootsey,

Johnson und Lieberman mit der Frage, wie die Kabelparameter bestimmt werden können, wenn sich die uniforme Leitfähigkeit der Membran zeitlich ändert [33]. Sie schreiben:"In this circumstance, the solution of the partial differential equation for a one-dimensional cable has no straightforward solution; indeed no analytical solution could be found for the case of interest in which the membrane resistance varied linearly with time." Im Abschnitt 2.9. konnte jedoch gezeigt werden, daß die Behandlung eines Problems, bei dem die Membranleitfähigkeit uniform aber zeitlich variabel ist, mit Hilfe einfacher Substitutionen auf ein entsprechendes Problem bei dem die Membranleitfähigkeit zeitinvariant ist, zurückgeführt werden kann. Zum Beispiel ergibt sich bei einer Strominjektion $I(t)=Q\delta(t)$ in einer Muskelfaser mit der relativen Membranleitfähigkeit $k(t)=1/(1+\alpha t/\tau)$ für die Spannung

$$U(o,z.t)=Q\lambda(2P(\pi t\tau)^{1/2})^{-1}Exp(-z^2\tau/(4t))(1+\alpha t/\tau)^{-1/\alpha}.$$

Dabei bedeuten τ,λ und z die Zeitkonstante der Membran, die Längskonstante der Muskelfaser und den elektrotonischen Abstand von der strominjizierenden Elektrode, bezogen auf die Leitfähigkeit der Membran zur Zeit t=o. Für $\alpha<o.1$, d.h. wenn sich die Leitfähigkeit der Membran nur langsam ändert, kann man aus der Funktion $\log(U(o,z,t)t^{1/2})$ mit dem im Abschnitt 4.6. beschriebenen Verfahren näherungsweise die Kabelparameter bestimmen. Da die Muskelfaser in diesem Fall jedoch ein zeitvariables System darstellt, darf jetzt nicht mehr das zeitlich differenzierte Spannungssignal bei der Injektion einer Stromstufe verwendet werden.

5.3.6. Die Abschätzung von ortsabhängigen Größen

Eine Möglichkeit zur Abschätzung einer Ortsabhängigkeit der spezifischen Kapazität und der relativen Leitfähigkeit der Membran eines Neurons wurde im Abschnitt 4.9. untersucht. Dabei wurde als ein wesentliches Hilfsmittel benutzt, daß durch eine Veränderung der Rückkoppelungskonstanten eine Änderung der Eigenwerte und eine Transformation im System der Eigenfunktionen erreicht wird. Bei dem geschilderten Verfahren mußten leider einige eingreifende Näherungen vorgenommen werden, sodaß nur eine grobe Abschätzung der Ortsabhängigkeit der untersuchten Größen möglich ist. Es wurde auch nicht behandelt,wie sich eine unvollständige Rekonstruktion der geometrischen Abmessungen des untersuchten Neurons auf das Ergebnis auswirkt. Unabhängig davon, ob sich unter diesen Umständen der große experimentelle und rechnerische Aufwand für die Durchführung eines solchen Verfahrens nun wirklich lohnt, liefern die geschilderten theoretischen Oberlegungen eine gewisse Einsicht in das generell schwierige Problem, in einem System mit verteilten Parametern die nicht uniforme Verteilung eines Parameters durch experimentelle Eingangs-Ausgangs-Untersuchungen zu ermitteln.

5.3.7. Einige Anmerkungen zur Bestimmung von Parmetern der Nervenzelle

Die in dieser Arbeit geschilderten Methoden zur Abschätzung

von Parametern, welche für die untersuchte Nervenzelle bzw. die synaptische Übertragung charakteristisch sind, weisen gewisse Gemeinsamkeiten auf. Zunächst werden experimentell gewisse Funktionen bestimmt, z.B. die Gewichtsfunktion, die Filterkorrelationsfunktion oder die Übergangsfunktion der Nervenzelle bzw. ein postsynaptisches Potential, die Autokorrelationsfunktion eines postsynaptischen Potentials oder die Autokorrelationsfunktion des synaptischen Rauschens. Bei den meisten Verfahren werden die entsprechenden Messungen für verschiedene "Versuchsbedingungen", d.h. für verschiedene Werte $\beta_n (n=1,2,....,N)$ der Rückkoppelungskonstanten ausgeführt. Aus den entsprechenden Funktionen werden dann jeweils (eine oder) mehrere Größe(n) bestimmt, z.B. die Zeitkonstante und der Vorfaktor der niedersten darin enthaltenen exponentiellen Komponente oder der Eingangswiderstand R_N. Solche Größen können andererseits auf Grund der theoretischen Überlegungen berechnet werden. Sie hängen jedoch in der Regel nicht nur von dem jeweils gesuchten Parameter ab. (Die "geometrischen Parameter", d.h. die Abmessungen der untersuchten Nervenzelle werden mit Hilfe histologischer Untersuchungen bestimmt, falls sie benötigt werden.) Manchmal kann der gesuchte Parameter direkt durch einen Vergleich zwischen den gemessenen und berechneten Größen bestimmt werden, weil man annehmen kann, daß die restlichen Parameter nur eine vernachlässigbare Störung verursachen. So kann man z.B. bei der Bestimmung der Kapazität C_N der Membran des Somas und der Dendriten annehmen, daß die Zeitkonstante der Membran uniform ist. In anderen Fällen muß man annehmen, daß die restlichen Parameter

vorher bestimmt wurden bzw. als bekannt vorausgesetzt werden können, oder man verwendet mehrere Gleichungen, um aus den verschiedenen gemessenen Größen gleichzeitig mehrere Parameter abzuschätzen (siehe Abschnitt 4.9.2.).

Diese Verfahren zur Bestimmung der gesuchten Parameter werden durch die Entwicklung der Spannungstransienten nach den Eigenfunktionen nahegelegt und sind relativ anschaulich. Sie besitzen jedoch gewisse Nachteile: Die gesuchten Parameter werden nicht direkt aus den gemessenen Spannungstransienten ermittelt, sondern über Zwischengrößen, wie die Vorfaktoren und die Zeitkonstanten der jeweils niedersten exponentiellen Komponente. Dies hat zur Folge, daß ein großer Teil der Information über die untersuchte Nervenzelle aus den gemessenen Spannungstransienten nicht genutzt wird, z.B. weil die Vorfaktoren und Zeitkonstanen der höheren exponentiellen Komponenten nicht (einzeln) aus den gemessenen Spannungstransienten ermittelt werden können. Die Parameter werden daher sicher nicht mit der größten möglichen Genauigkeit bestimmt.

Vom mathematischen Standpunkt aus wird man daher solchen Verfahren den Vorzug geben, bei denen die verschiedenen unbekannten Parameter $p_k (k=1,2,....K)$ aus den experimentell ermittelten Funktionen $V_M(t,\beta_n)$ durch die Forderung optimal bestimmt werden, daß der Ausdruck

$$\left\{ \sum_{n=1}^{N} \int_a^b \gamma_n \left| V_M(t,\beta_n) - V_T(t,\beta_n,p_1 p_2,.....,p_K) \right|^2 dt \right\}$$

sein absolutes Minimum annehmen soll. V_T ist dabei die ent-

sprechende Funktion, welche für die jeweiligen Werte der Parameter aus den geometrischen Abmessungen der untersuchten Nervenzelle berechnet wird. (Die Gewichtsfaktoren bzw. Gewichtsfunktionen $\gamma_n > o$ können eventuell weggelassen werden.) Um die oben aufgestellte Forderung erfüllen zu können, müssen geeignete numerische Verfahren entwickelt werden. Oberlegungen aus der Theorie der elektrotonischen Spannungsausbreitung in Nervenzellen gehen dabei nur insofern mit ein, welche Parameter zweckmäßigerweise für ein solches Verfahren verwendet werden und wie die entsprechenden Funktionen V_T (sowie deren partielle Ableitungen nach den Parametern) möglichst einfach aber genau numerisch berechnet werden können.

Die von Farnbach und Barchi [14] beschriebene Methode zur Bestimmung der Kabelparameter von Muskelfasern ist ein solches Verfahren. Es ist beabsichtigt, entsprechende Verfahren zu entwickeln, die es erlauben, auch für Nervenzellen auf diese Weise Parameter zu ermitteln. Da hierbei jedoch hauptsächlich Fragen der numerischen Mathematik und der Statistik eine Rolle spielen, wurde in dieser Arbeit, die sich hauptsächlich mit der Theorie der elektrotonischen Spannungsausbreitung in Nervenzellen befaßt, nicht näher darauf eingegangen.

5.4. Weitere Anwendungsmöglichkeiten

Im allgemeinen kann nur das Membranpotential im Soma von Nervenzellen gemessen werden. Gelegentlich ist jedoch von

Interesse, wie sich die Spannung in den Dendriten bei vorgegebenen experimentellen Bedingungen verhält. Solche Fragen wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht näher untersucht. Selbstverständlich kann aber die im zweiten und dritten Kapitel dieser Arbeit dargestellte allgemeine theoretische Beschreibung der elektrotonischen Spannungsausbreitung in Neuronen dazu verwendet werden, bei vorgegebenen Bedingungen das Membranpotential an einer beliebigen Stelle der Dendriten numerisch zu berechnen.

Die möglichen Anwendungen der theoretischen Beschreibung sind nicht auf die elektrotonische Spannungsausbreitung in Nervenzellen beschränkt. Ein interessantes Objekt für theoretische Untersuchungen stellt beispielsweise die elektrotonische Spannungsausbreitung im transversalen tubulären System von quergestreiften Muskelzellen dar. Auch die Beschreibung der Diffusion von Substanzen in Soma und Dendriten von Neuronen stellt eine wichtige Anwendungsmöglichkeit dar. Mit Hilfe von speziellen Mikroelektroden, welche für Ionen sensitiv sind, läßt sich nämlich die Konzentration der Na^+, K^+, Cl^- und Ca^+-Ionen im Soma von Nervenzellen messen. Verändert sich bei einem experimentellen Eingriff eine der Ionenkonzentrationen, so ist es für die Interpretation dieses Befundes wichtig, zu unterscheiden, welcher Anteil dieser Änderung auf Ausgleichsvorgänge innerhalb der Nervenzelle zurückzuführen ist, und welcher Anteil durch aktive Transportmechanismen in der Membran (Pumpen) oder passive Ionenströme durch die Membran hervorgerufen wird.

Schlußwort

Herrn Professor Dr. D. Varjú bin ich sehr dankbar für sein freundliches Entgegenkommen, mich bei der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit anzuleiten und zu beraten. Verschiedene Ratschläge und Hinweise verdanke ich Herrn Professor Dr. K.-P. Hadeler. Herr Dr. S.W. Provencher war so freundlich, mit den beiden von ihm entwickelten Computerprogrammen, die im Abschnitt 4.1.3. erwähnten Testrechnungen zur Analyse der Gewichtsfunktion einer Nervenzelle nach den exponentiellen Komponenten durchzuführen. Einige wertvolle Anregungen verdanke ich verschiedenen Diskussionen mit Herrn Dr. W. Wetzel. Fräulein A. Bischoff hat in dankenswerter Weise das schwer leserliche Manuskript in die maschinengeschriebene Form gebracht.

6. Anhang

6.1. Ein numerisches Verfahren zur Berechnung der Eigenwerte und Eigenfunktionen.

Im Abschnitt 3.2. wurde auf die Details bei der Berechnung der EW und EF für das Soma und die Dendriten einer Nervenzelle nicht näher eingegangen. Die einzelnen Schritte bei dieser Berechnung werden in diesem Abschnitt so dargestellt, daß ohne Schwierigkeiten ein entsprechendes Computerprogramm erstellt werden kann. Dabei wird der Wert der "Variablen" A_i und B_i vor einem "Programmschritt" mit einem Querstrich und der neue berechnete Wert ohne Querstrich bezeichnet.

Um die EF normieren zu können und um bei einer Entartung eines EW orthogonale Eigenfunktionen konstruieren zu können, müssen die Ausdrücke

$$N_i = \int_0^{l_i} \frac{dF}{dx_i} v_i^2 dx_i = 2\pi r_i^{3/2} \int_0^{Y_i} v_i^2 dy_i$$

berechnet werden. Setzt man v_i aus Gleichung (3.44.) ein und führt die Integration aus, so erhält man

$$N_i = \pi r_i^{3/2} [(A_i^2+B_i^2)Y_i+(2\alpha)^{-1}(A_i^2-B_i^2)\sin 2\alpha Y_i+2A_iB_i\alpha^{-1}\sin^2\alpha Y_i].$$

Die Summe von N_i mit den entsprechenden Ausdrücken für sämtliche Dendritenabschnitte distal des Abschnitts i wird mit S_i bezeichnet, und es ist

$$S_o = v(o)^2 F_s + \sum_{n=1}^{M} S_n.$$

Die Funktion

$$\underline{v} = v(g_m S_o)^{-1/2} \quad \text{ist dann auf Eins normiert.}$$

Beim Beginn des Verfahrens werden für sämtliche Enddendriten $n=\{K,K+1,\ldots,N\}$ die Koeffizeinten $\bar{A}_n=1$ und $\bar{B}_n=o$ gesetzt. Aus der Gleichung (3.52.) für die Eigenfunktion in den einzelnen Dendritenabschnitten ersieht man, daß durch diese Wahl der Koeffizienten die Randbedingung für verschlossene Enddendriten erfüllt ist.

Von distal nach proximal fortschreitend werden nun die Koeffizienten berechnet. Der Dendritenabschnitt i möge sich in die Abschnitte j und m verzweigen, für welche die Koeffizienten $\bar{A}_j$, $\bar{B}_j$ und $\bar{A}_m$, $\bar{B}_m$ bereits bestimmt wurden.

Fall 1: Es ist $\bar{v}_m(o)\neq o$ oder $\bar{v}_j(o)\neq 0$ oder beides.

Man kann dann o.B.d.A. annehmen daß $0<|\bar{v}_m(o)|\geq|\bar{v}_j(o)|$ erfüllt ist, andernfalls sind die Indizes j und m zu vertauschen. Setzt man $Q = \bar{v}_j(o)/\bar{v}_m(o)$, so wird die Stetigkeit der Eigenfunktion an der Verzweigungsstelle durch die Wahl $A_j=\bar{A}_j$, $B_j=\bar{B}_j$, $A_m=\bar{A}_mQ$, $B_m=\bar{B}_mQ$ und $\bar{A}_i=v_j(o)=A_j\cos\alpha Y_j+B_j\sin\alpha Y_j$ gewährleistet. Die Koeffizienten $\bar{A}_n$ und $\bar{B}_n$ von Dendritenabschnitten distal vom Abschnitt j bleiben unverändert, während diejenigen distal vom Abschnitt m ebenfalls mit Q multipliziert werden. Aus der Gleichung (3.44a.)erhält man für die Erhaltung des Längsstromes an der Verzweigungsstelle

$$r_i^{3/2}\bar{v}_i'(Y_i) = r_j^{3/2}\, v_j'(o)+r_m^{3/2}v_m'(o)\ ,$$

wenn in diesem Abschnitt die Ableitung nach der Variablen y mit einem "Strich" gekennzeichnet wird. Diese Gleichung wird erfüllt wenn

$$\bar{B}_i= r_i^{-3/2}[r_m^{3/2}(B_m\cos\alpha Y_m-A_m\sin\alpha Y_m)+r_j^{3/2}(B_j\cos\alpha Y_j-A_j\sin\alpha Y_j)]$$

gewählt wird.

Fall 2: Es ist $\bar{v}_m(o) = \bar{v}_j(o) = o$.

Die Stetigkeit des Potentials wird dann durch die Wahl $\bar{A}_i=0$ sichergestellt. Gilt $|r_m^{3/2}\bar{v}_m'(o)| \geq |r_j^{3/2}v_j'(o)| > 0$, so wählt man

$$W = r_j^{3/2}\bar{v}_j'(o)[r_m^{3/2}\bar{v}_m'(o)]^{-1} = r_j^{3/2}(\bar{B}_j\cos\alpha\, Y_j - \bar{A}_j\sin\alpha\, Y_j)r_m^{-3/2} \cdot (\bar{B}_m\cos\alpha Y_m - \bar{A}_m\sin\alpha Y_m)^{-1}$$

und läßt die Koeffizienten im Dendritenabschnitt j und in Abschnitten distal davon unverändert d.h. $A_j=\bar{A}_j$, $B_j=\bar{B}_j$; andernfalls sind die Indizes j und m zu vertauschen.

Die Erhaltung des Längsstromes an der Verzweigungsstelle kann nun auf zwei voneinander linear unabhängige Weisen gewährleistet werden, d.h. der EW $E=1+\alpha^2(2g_mR_a)^{-1}$ ist entartet.

a) Die Koeffizienten im Dendritenabschnitt m und in Abschnitten distal davon werden mit -W multipliziert, d.h. es ist $A_{1,m}=-\bar{A}_mW$, $B_{1,m}=-\bar{B}_mW$. Die Erhaltung des Längsstromes an der Verzweigungsstelle ist dann mit $\bar{B}_{1,i}=0$ gewährleistet, und das Verfahren bricht hier ab. Unabhängig von der Wahl der Rückkoppelungskonstanten β_o gehört zu diesem Wert von α also eine "antisymmetrische Eigenfunktion v_A", welche nur in den Dendritenabschnitten distal des Abschnitts i von Null verschieden ist.

b) Eine zu der EF v_A orthogonale Funktion ergibt sich, wenn die Koeffizien im Dendritenabschnitt m und in den distal davon gelegenen Abschnitten mit $Q=\bar{S}_j(\bar{S}_mW)^{-1}$ multipliziert werden, d.h. es ist dann $A_{2,m}=\bar{A}_mQ$, $B_{2,m}=\bar{B}_mQ$. Die Berechnung des Koeffizienten $\bar{B}_{2,i}$ erfolgt wie unter Fall 1) beschrieben.

Sind schließlich für sämtliche Stammdendriten n=1,2,...,M die Koeffizienten $\bar{A}_n$ und $\bar{B}_n$ berechnet worden, dann läßt sich $W= \text{Min}\{|\bar{v}_n(o)| \; | n=1,2,....,M\}$ bestimmen. Entsprechend zu der oben durchgeführten Unterteilung hat man wieder zwei Fälle zu unterscheiden.

Fall 1: Es ist W>0.

Um die Stetigkeit des Potentials am Soma zu gewährleisten, multipliziert man die Koeffizienten im Dendritenabschnitt n und den dazu distal gelegenen Abschnitten mit $W/\bar{v}_n(o)$, d.h. es ist $A_n=\bar{A}_n W/\bar{v}_n(o)$, $B_n=\bar{B}_n W/\bar{v}_n(o)$. Der Wert der Funktion am Soma ist damit gleich W. Die Somagleichung (2.18'.) ist genau dann erfüllt, wenn die Rückkoppelungskonstante den Wert $\beta(\alpha^2) = -[\alpha^2 F_s/2+\pi\alpha W^{-1} \sum_{n=1}^{M} r_n^{3/2}(A_n \sin \alpha Y_n - B_i \cos \alpha Y_n)] /R_a$ besitzt.

Fall 2: Es ist W=0, d.h. für j der Stammdendriten ($1\leq j\leq M$) ist die Spannung $\bar{v}_n(o)$ am Soma gleich Null. Die Stetigkeit des Potentials am Soma erfordert dann, daß die Spannung in den restlichen M-j Stammdendriten und den distal davon gelegenen Abschnitten identisch verschwinden muß. Für diesen Wert von α gibt es (mindestens) j linear unabhängige EF. Die j Eigenfunktionen werden zweckmäßigerweise orthogonal gewählt und zwar so, daß für j-1 der Eigenfunktionen die Summe der ins Soma fließenden Ströme jeweils Null ergibt. Es ergeben sich damit j-1 "antisymmetrische Eigenfunktionen" und eine EF die der Spannungsklemme $\beta(\alpha^2) \approx -\infty$ entspricht.

An einem Beispiel soll die Konstruktion dieser Eigenfunktionen erläutert werden. Ist z.B. j=3<M und o.B.d.A. $\bar{v}_1(o)=\bar{v}_2(o)=\bar{v}_3(o)=0$, $\bar{v}_n(o)\neq o$ für n=4,....,M und

und $0<|r_1^{3/2}\bar{v}_1'(o)|\leq|r_2^{3/2}\bar{v}_2'(o)|\leq|r_3^{3/2}\bar{v}_3'(o)|$. Dann werden die Koeffizienten A_n und B_n in den Stammdendriten n($4\leq n\leq M$) und den distal davon gelegenen Dendritenabschnitten gleich Null gesetzt. Die Spannung $\bar{v}_1$ wird für alle drei EF beibehalten, d.h. es ist $A_1=\bar{A}_1$ und $B_1=\bar{B}_2$.

1) Für die erste "antisymmetrische Funktion v_{1A} wird die Spannung im Stammdendriten 3 und den distal davon gelegenen Abschnitten gleich Null gesetzt, d.h. es ist $A_{1,3}=B_{1,3}=0$. Die Koeffizienten in dem Stammdendriten 2 und in den distal davon gelegenen Abschnitten werden mit $W=-r_1^{3/2}v_1'(o)r_2^{-3/2}\bar{v}_2'(o)^{-1}$ multipliziert, d.h. es ist $A_{1,2}=\bar{A}_2W$ und $B_{1,2}=\bar{B}_2W$. Damit ist die Erhaltung des Längsstromes am Soma gewährleistet.

2) Multipliziert man die Koeffizienten im Stammdendriten 2 und den Abschnitten distal davon statt dessen mit $Q=-WS_1/S_{1,2}=-W^{-1}S_1/\bar{S}_2$, so erhält man Funktionen, welche orthogonal zu der Eigenfunktion v_{1A} sind. Dabei ist $S_{1,2}=\bar{S}_2W^2$. Für die beiden noch zu ermittelnden Eigenfunktionen wird daher $A_{2,2}=A_{3,2}=\bar{Q}A_2$ und $B_{2,2}=B_{3,2}=Q\bar{B}_2$ gewählt. Damit ist $S_{2,2}=\bar{S}_2Q^2$. Der Längsstrom aus den Stammdendriten 1 und 2 ist dann proportional zu $r_1^{3/2}v_1'(o)+r_2^{3/2}\bar{v}_2'(o)Q=r_1^{3/2}v_1'(o)(1+S_1/S_{1,2})$. Die zweite "antisymmetrische EF" erhält man daher, wenn die Koeffizienten in dem Stammdendriten 3 und den distal davon gelegenen Abschnitten mit $T=r_1^{3/2}v_1'(o)(1+S_1/S_{1,2})(r_3^{3/2}\bar{v}_3'(o))^{-1}$ multipliziert werden, d.h. es ist $A_{2,3}=\bar{A}_3T$, $B_{2,3}=\bar{B}_3T$ und $S_{2,3}=\bar{S}_2T^2$.

3) Die Koeffizienten des Stammdendriten 3 und der Dendritenabschnitte distal davon werden mit $R=-(S_1+S_{2,2})\bar{W}/S_{2,3}$ multipliziert, d.h. es ist $A_{3,3}=\bar{A}_3R$ und $B_{3,3}=\bar{B}_3R$. Diese Funktion ist dann orthogonal zu den EF v_{1A} und v_{2A}. Die Summe der aus

den Dendriten in das Soma fließenden Längsströme ist ungleich Null, d.h. diese Funktion ist nur in der Meßsituation der Spannungsklemme $\beta(\alpha^2) \approx -\infty$ eine Eigenfunktion.

6.2. Die Berechnung von speziellen Skalarprodukten.

In diesem Abschnitt soll eine Möglichkeit zur numerischen Berechnung der speziellen Skalarprodukte $s_{ijm}(\beta)$ erläutert werden, welche in dem Abschnitt 4.9.2. vorkommt.
Dazu wird zunächst die folgende Definition gegeben: Es ist u_i, v_j und w_m die i-te, j-te und m-te Eigenfunktion einer Nervenzelle mit konstanter relativer Leitfähigkeit k(x)=1, zu den Eigenwerten E_i, S_j und Q_m bei der Rückkoppelungskonstanten β_1, β_2 und β_3 .

1) Die Berechnung von $H[u_i, v_j]$:
Nach der Eigenwertgleichung (2.29.) gilt

$$D_{\beta_1}[u_i, v_j] = E_i H[u_i, v_j] .$$

Dabei wurde der in der Bilinearform D vorkommende Wert der Rückkoppelungskonstanten explizit angegeben. Entsprechend der obigen Gleichung gilt

$$D_{\beta_2}[u_i, v_j] = S_j H[u_i, v_j].$$

Bildet man die Differenz dieser beiden Gleichungen und berücksichtigt die Definition (2.23.) der Bilinearform D, so erhält man

$$(E_i - S_j) H[u_i, v_j] = (\beta_2 - \beta_1) u_i(o) v_j(o),$$

was bei bekannten Werten von $\beta_1, \beta_2, u_i(o), v_j(o), E_i$ und S_j zur Berechnung des Skalarproduktes benutzt werden kann.

2) Die Berechnung von $H[u_i, v_j \cdot w_m]$:

$$D_{\beta_1}[u_i, v_j \cdot w_m] = E_i H[u_i, v_j \cdot w_m] .$$

Verwendet man die Definitionen (2.5.) und (2.23.) für die Bilinearformen H und D, so erhält man daraus

$$(E_i - 1) H[u_i, v_j \cdot w_m] = \sum_{n=1}^{N} \int_o^{1_n} P_n u_i' {}_{,n} (v_j w_m)'_n dx_n - \beta_1 u_i(o) v_j(o) w_m(o),$$

wenn die Ableitung nach der Ortskoordinaten x mit einem "StricH' bezeichnet wird. Definiert man für die Funktion P(x) einen Wert am Soma P(o)=o, so kann man für die obige Gleichung auch

$$(E_i - 1) H[u_i, v_j w_m] = H[v_j, P\varrho^{-1} u_i' w_m'] + H[w_m, P\varrho^{-1} u_i' v_j'] - \beta_1 u_i(o) v_j(o) w_m(o)$$

schreiben. Da P(o)=o ist, erhält man in entsprechender Weise

$$(S_j - 1) H[v_j, P\varrho^{-1} u_i' w_m'] = \sum_{n=1}^{N} \int_o^{1_n} P_n v_j' {}_{,n} (P\varrho^{-1} u_i' w_m')'_n dx_n .$$

Damit ergibt sich

$$[E_i^2 + S_j^2 + Q_m^2 - 2(E_i S_j + E_i Q_m + S_j Q_m) + 2(E_i + S_j + Q_m)]\, H[u_i, v_j w_m]$$

$$= [(E_i - 1)(E_i - S_j - Q_m + 1) + (S_j - 1)(S_j - E_i - Q_m + 1) + (Q_m - 1)(Q_m - E_i - S_j + 1)] H[u_i, v_j w_m]$$

$$= (E_i - S_j - Q_m + 1)\{H[v_j, P\varrho^{-1} u_i' w_m'] + H[w_m, P\varrho^{-1} u_i' v_j'] - \beta_1 u_i(o) v_j(o) w_m(o)\}$$

$$+ (S_j - E_i - Q_m + 1)\{H[w_m, P\varrho^{-1} u_i' v_j'] + H[u_i, P\varrho^{-1} v_j', w_m'] - \beta_2 u_i(o) v_j(o) w_m(o)\}$$

$$+ (Q_m - E_i - S_j + 1)\{H[v_j, P\varrho^{-1} u_i' w_m'] + H[u_i, P\varrho^{-1} v_j' w_m'] - \beta_3 u_i(o) v_j(o) w_m(o)\}$$

$$= a + b .$$

Dabei ist

$$a = -2\{(S_j-1)H[v_j,P\varrho^{-1}u_i'w_m']+(Q_m-1)H[w_m,P\varrho^{-1}u_i'v_j']+(E_i-1)H[u_i,P\varrho^{-1}v_j'w_m']\}$$

$$=-\sum_{n=1}^{N}\int_0^{l_n}P_n[4(P\varrho^{-1})'u_i'v_j'w_m'+(P\varrho^{-1})'_n u_{in}'v_{jn}'w_{mn}']dx_n$$

$$=-4\sum_{n=1}^{N}\varrho_n^{-1}P_n^2u_{in}'v_{jn}'w_{mn}'\Big|_0^{l_n}-2\sum_{n=1}^{N}\int_0^{l_n}P_n(P\varrho^{-1})'_n u_{in}'v_{jn}'w_{mn}'dx_n$$

und

$$b = u_i(o)v_j(o)w_m(o)[\beta_1(S_j+Q_m-E_i-1)+\beta_2(E_i+Q_m-S_j-1)+\beta_3(E_i+S_j-Q_m-1)] .$$

Für die Eigenfunktionen in dem Ausdruck (4.61.) für $s_{ijk}(\beta)$ ist $\beta=\beta_1=\beta_2$ und $\beta_3=0$. Mit der im Abschnitt (4.9.2.) verwendeten Schreibweise (4.52.) für die Eigenfunktionen ergibt sich

$$s_{ijk}(\beta)=H[\underline{v}_i(x,\beta),\underline{v}_j(x,\beta)\underline{v}_k(x,o)]g_m^{1/2}=H[\underline{u}_i(x,\beta),\underline{u}_j(x,\beta)\underline{u}_k(x,o)]g_m^{-1}.$$

Wenn die einzelnen Dendritenabschnitte n Kreiszylinder mit konstantem Radius r_n darstellen, wie es auch bei der numerischen Berechnung der EF und EW vorausgesetzt wird, dann ist $(P\varrho^{-1})'=0$ und man erhält

$$s_{ijk}(\beta)=4[\underline{u}_i(o,\beta)\underline{u}_j(o,\beta)\underline{u}_k(o,o)\beta\alpha_k^2(o)R_a-2\pi\sum_{n=1}^{N}r_n^3\underline{u}_i'(x_n,\beta)\underline{u}_j'(x_n,\beta)\underline{u}_k'(x_n,o)\Big|_0^{l_n}]$$

$$\cdot[\alpha_i^2(\beta)(\alpha_i^2(\beta)-\alpha_j^2(\beta)-\alpha_k^2(o))+\alpha_j^2(\beta)(\alpha_j^2(\beta)-\alpha_i^2(\beta)-\alpha_k^2(o))$$

$$+\alpha_k^2(o)(\alpha_k^2(o)-\alpha_i^2(\beta)-\alpha_j^2(\beta))]^{-1}.$$

Dabei wurde für die EW der Ausdruck (4.53.) verwendet. Sind die Eigenfunktionen $\underline{u}_i(x,\beta)$, $\underline{u}_j(x,\beta)$ und $\underline{u}_k(x,o)$ mit dem in den Abschnitten (3.2.) und (6.1.) beschriebenen Verfahren berechnet worden, dann läßt sich mit Hilfe dieser Formel der Wert von $s_{ijk}(\beta)$ ohne Schwierigkeiten bestimmen.

7. Literaturverzeichnis

1 Abramowitz, M. und I.A. Stegun (Herausgeber): Handbook of mathematical functions. Dover Publ., New York 1965

2 Barrett, J.N. und W.E. Crill: Specific membrane properties of cat motoneurones. J. Physiol. (London) 239 (1974) 301-324.

3 Barrett, J.N. und W.E. Crill: Influence of dendritic location and membrane properties on the effectiveness of synapses on cat motoneurones. J. Physiol. (London) 239 (1974) 325-345.

4 Blackman, R.B. und J.W. Tukey: The measurement of power spectra. Dover Publications, New York 1959.

5 Bronstein, I.N. und K.A. Semendjajew: Taschenbuch der Mathematik. 5.Auflage, Verlag Harri Deutsch, Zürich 1965.

6 Butz, E.G. und J.D. Cowan: Transient potentials in dendritic systems of arbitrary geometry. Biophys. J. 14 (1974) 661-689

7 Camerer, H.: The measurement of the electrical capacity and synaptic charge transfer of neurons. Neurosc. Letters, Suppl. 1 (1978) S75.

8 Coombs, J.S., J.C. Eccles und P. Fatt: The inhibitory suppression of reflex discharges from motoneurones. J. Physiol. (London) 130 (1955) 396-413

9 Courant, R. und D. Hilbert: Methoden der Mathematischen Physik I. 3. Auflage, Springer Verlag Berlin 1968.

10 Davis, L.,Jr. und R. Lorente de Nó: Contribution to the mathematical theory of the electrotonus. Studies from the Rockefeller Inst. Med. Research 131 (1947) 442-496.

11 Eccles, J.C.: The physiology of nerve cells. The Johns Hopkins Press, Baltimore 1957.

12 Eccles, J.C.: The physiology of synapses. Springer Verlag Berlin 1964.

13 Edwards, F.R., S.J. Redman und B. Walmsley: Statistical fluctuations in charge transfer at Ia synapses on spinal motoneurones. J. Physiol. (London) 259 (1976) 665-688.

14 Farnbach, G.C. und R.L. Barchi: Determination of muscle cable parameters from a single membrane voltage response. J. Membrane Biol. 32 (1977) 133-149.

15 Fatt, P.: Sequence of events in synaptic activation of a motoneuron. J. Neurophysiol. 20 (1957) 61-80.

16 Fatt, P. und B. Katz: An analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode. J. Physiol.(London) 115 (1951) 320-370.

17 Fatt, P. und B. Katz: The effect of inhibitory nerve impulses on a crustacean muscle fibre. J. Physiol (London) 121 (1953) 374-389.

18 Freygang, W.H.,Jr. und W.M. Landau: Some relations between resistivity and electrical activity in the cerebral cortex of the cat. J. Cellul. Physiol. 45 (1955) 377-392.

19 Goldman, D.E.: Potential, impedance and rectification in membranes. J. Gen. Physiol. 27 (1943) 37-60.

20 Hodgkin, A.L. und W.A.H. Rushton: The electrical constants of a crustacean nerve fibre. Proc. Roy. Soc., Ser. B 133 (1946) 444-479

21 Hodgkin, A.L. und A.F. Huxley: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J. Physiol. (London) 117 (1952) 500-544.

22 Iansek, R. und S.J. Redman: An analysis of the cable properties of spinal motoneurones using a brief intracellular current pulse. J. Physiol. (London) 234 (1973) 613-636.

23 Iansek, R. und S.J. Redman : The amplitude, time course and charge of unitary excitatory post-synaptic potentials evoked in spinal motoneurone dendrites. J. Physiol. (London) 234 (1973) 665-688.

24 Isenberg, I., R.D. Dyson und R. Hanson: Studies on the analysis of fluorescence decay data by the method of moments. Biophys. J. 13 (1973) 1090-1115.

25 Jack, J.J.B. und S.J. Redman: The propagation of transient potentials in some linear cable structures. J. Physiol.(London) 215 (1971) 283-320.

26 Jack, J.J.B. und S.J. Redman: An electrical description of the motoneurone, and its application to the analysis of synaptic potentials. J. Physiol. (London) 215 (1971) 321-352.

27 Jack, J.J.B., D. Noble und R.W. Tsien: Electric current flow in excitable cells. Clarendon Press Oxford 1975.

28 Jankowska, E., J. Rastad und J. Westman: Intracellular application of horseradish peroxidase and its light and electron microscopical appearance in spinocervical tract cells. Brain Res. 105 (1976) 557-562.

29 Joyner, R.W., M. Westerfield, J.W. Moore, und N. Stockbridge:A numerical method to model excitable cells. Biophys. J. 22 (1978) 155-170

30 Kater, S.B. und C. Nicholson (Herausgeber) Intracellular staining in neurobiology. Springer Verlag Berlin 1973.

31 Katz, B. und R. Miledi: A study of spontaneous miniature potentials in spinal motoneurones. J. Physiol. (London) 168 (1963) 389-422.

32 Keller, D.J. und S. Lal: Membrane voltage changes in a compartmental chain model of a neurone. Biol. Cybernetics 24 (1976) 211-217.

33 Kootsey, J.M., E.A. Johnson und M. Liberman: The cylindrical cell with a time-variant membrane resistance. Measuring passive parameters. Biophys. J. 17 (1977) 145-154.

34 Kreuter, F., D.W. Richter, H. Camerer und R. Senekowitsch: Morphological and electrical description of medullary respiratory neurons of the cat. Pflügers Arch. 372 (1977) 7-16.

35 Lee, Y.E. und M. Schetzen: Measurement of the Wiener kernels of a non-linear system by crosscorrelation. Int. J. Control. 2 (1956) 237-254.

36 Morse, P.M. und H. Feshbach: Methods of Theoretical Physics. Band 1 und 2, Mc Graw-Hill, New York 1953.

37 Norman, R.S.: Cable theory for finite length dendritic cylinders with initial and boundary conditions. Biophys. J.12 (1972) 25-45.

38 Perkel, D.H. und B. Mulloney: Electrotonic properties of neurons: steady-state compartmental model. J. Neurophysiol. 41 (1978) 621-639.

39 Provencher, S.W.: A Fourier method for the analysis of exponential decay curves. Biophys. J. 16 (1976) 27-41.

40 Provencher, S.W.: An eigenfunction expansion method for the analysis of exponential decay curves. J. Chem. Phys. 64 (1976) 2772-2777.

41 Rall, W.: Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity. Exptl. Neurol. 1 (1959) 491-527.

42 Rall, W.: Theory of physiological properties of dendrites. Ann. N.Y. Acad. Sci. 96 (1962) 1071-1092.

43 Rall, W.: Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relations. In: Neural Theory and Modeling (Herausgeber : Reiss, R.F.) Stanford University Press 1964, S 73-97.

44 Rall, W.: Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different soma-dendritic distributions of synaptic input. J. Neurophysiol. 30 (1967) 1138-1168.

45 Rall, W.: Time constants and electrotonic length of membrane cylinders and neurons. Biophys. J. 9 (1969) 1483-1508.

46 Rall, W.: Distributions of potential in cylindrical coordinates and time constants for a membrane cylinder. Biophys. J.9 (1969) 1509-1541.

47 Rall, W. und J. Rinzel: Branch input resistance and steady attenuation for input to one branch of a dendritic neuron model. Biophys. J. 13 (1973) 648-688.

48 Rall, W.: Core conductor theory and cable properties of neurons. Kapitel 3, S. 39-97. In:

49 Handbook of Physiology. The Nervous System. Cellular Biology of Neurons. Sect. 1, Vol. 1, Am. Physiol. Soc., Bethesda, Md. 1977.

50 Redman, S.J.: A quantitative approach to integrative function of dendrites. International Review of Physiology, Neurophysiology II. Vol. 10 S. 1-35 (Editor R. Porter), University Park Press, Baltimore 1976.

51 Richter, D.W., W.R. Schlue, K.-H. Mauritz und A.C. Nacimiento: Comparison of membrane properties of the cell body and the initial part of the axon of phasic motoneurones in the spinal cord of the cat. Exp. Brain Res. 21 (1974) 193-206.

52 Rinzel, J. und W. Rall: Transient response in a dendritic neuron model for current injected at one branch. Biophys. J. 14 (1974) 759-790.

53 Sato, S. und N. Tsukahara: Some properties of the theoretical membrane transients in Rall's neuron model. J. theor. Biol. 63 (1976) 151-163.

54 Schäfke, F.W. und A. Schneider: S-hermitesche Rand-Eigenwertprobleme.I Math. Annalen 162 (1965) 9-26.

55 Schäfke, F.W. und A. Schneider: S-hermitesche Rand-Eigenwertprobleme.II Math. Annalen 165 (1966) 236-260.

56 Schäfke, F.W. und A. Schneider: S-hermitesche Rand-Eigenwertprobleme. III Math. Annalen 177 (1968) 67-94.

57 Schanne, O.F.: Measurement of Cytoplasmic Resistivity by Means of this glass microelectrode. In: Glass Microelectrodes (Herausgeber: Lavallée, M., O.F. Schanne und N.C. Hébert) Wiley, New York 1969, S.299-321.

58 Schlitt, H.: Stochastische Vorgänge in linearen und nichtlinearen Regelkreisen. Fried. Vieweg, Braunschweig 1968.

59 Snow, P.J., P.K. Rose und A.G. Brown: Tracing axons and axoncollaterals of spinal neurons using intracellular injection of horseradish peroxidase. Science 191 (1976) 312-313.

60 Stevens, C.F.: The neuron. Scientific American 241 Nr. 3 (1979) 48-59.

61 Stoer, J.: Einführung in die Numerische Mathematik I. 2.Auflage, Springer Verlag Berlin 1976.

62 Wan, F.Y.M. und H.C. Tuckwell: The response of a spatially distributed Neuron to white noise current injection. Biol. Cybernetics 33 (1979) 39-55.

Lebenslauf

Familienname, Vorname:	Camerer, Hartwig
Geburtstag, Geburtsort:	23.01.1944, Tübingen
Eltern:	Dr.med. Ruth Camerer, geb. Hermann
	Dr.med. Wilhelm Camerer
Anschrift:	6900 Heidelberg, Schulbergweg 19

Schulausbildung:

von	bis	
1950	1955	Grundschule in Tübingen
1955	1964	Kepler-Gymnasium, Tübingen

Studium:

von	bis	
1964	1966	Universität Tübingen
1966	1970	Technische Hochschule, München Diplomprüfung in Physik am 14.05.1970

Wissenschaftliche Arbeit:

von	bis	
1970	1975	Wissenschaftlicher Assistent am Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin. Mitarbeit in der Arbeitsgruppe "Integrative Hirnstammphysiologie" mit Prof.Dr. P.Langhorst.
1975	1979	Wissenschaftlicher Angestellter (DFG) am I.Physiologischen Institut der Universität Heidelberg. Mitarbeit im Labor von Prof.Dr. D.W.Richter.
1975	1980	Dissertation am Lehrstuhl für Biokybernetik im Institut für Biologie II. der Universität Tübingen unter Anleitung von Prof.Dr. D.Varjú.

Akademische Lehrer: P. Langhorst, H. Mitter, D.W. Richter, D. Varjú, W. Wild.